Industria y Comercio
SUPERINTENDEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-090476- -00008-0000
Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SOLICITUD

PATENTE DE INVEI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-123397- -00000-0000
Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE BTK"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 471/04**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 29 MAY 2015

(FORMA P 10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-090476- -00008-0000
Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

Industria
SUPERIN

ervado para el adhesivo de radicación

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-123397- -00000-0000
Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 851

C)NES
)LICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE
Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa: Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de Identificación: ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número **39.690.713**

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Suiza	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	Basilea

Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

☒ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA	C.C. 39.690.713	53.215
Apellidos y Nombre	Documento de Identificación	Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	**No. Fax**	**Número Telefónico**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del Trámite

CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente No. _____ De: _____ A: _____	**Expediente No.** **14-090.476** **No. Divisionales** **1**	**Expediente No.** _____ **Expediente No.** _____

5. Comprobante de Pago No. **15-0031423** **Fecha:** **Marzo 17, 2015**

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
- ☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre y apellidos	Representante Apoderado	**Firma**
C.C. 39.690.713 de Usaquén		**53.215**
Identificación		Tarjeta Profesional

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	**TESTIGO DOCUMENTAL**	Folio: 2

Dependencia Jerárquica: DELG. PROPIEDAD INDUSTRIAL	**Código**	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES	**Código**	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X** Salida: □ Traslado: □ Convenio: □		
Radicador:		

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 14-90476-08 15-123397-0	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: CD	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

El cd Contiene:
7 Archivos en formato pdf
Procesados y Cargados al Sistema.
Mariard

149 fernanda

Unidad de Conservación

- o Bolsa
- o Caja
- o Libro
- o Sobre
- o Tomo
- o Otro

Soporte Documental

- X CD
- o Disquete
- o DVD
- o Folleto
- o Periódico
- o Plano
- o Publicación Periódica
- o USB
- o Otro

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0031423

Bogotá D.C., Marzo 17 de 2015 - 17:35:07

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	4930	19/01/2015		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	6978	20/01/2015		32.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7005	20/01/2015		96.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7042	20/01/2015		192.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7043	20/01/2015		192.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7085	20/01/2015		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7154	20/01/2015		202.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7155	20/01/2015		202.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7352	20/01/2015		345.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-090476- -00008-0000

Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-123397- -00000-0000

Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 007051

Bogotá D.C., Enero 20 de 2015 - 16:35:16

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	5869	20/01/2015		8.042.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5871	20/01/2015		476.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5873	20/01/2015		23.686.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
6	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	192.000.00
				$192.000.00

SON: **CIENTO NOVENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-090476- -00008-0000
Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-123397- -00000-0000
Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0051762

Bogotá D.C., Mayo 07 de 2015 - 17:18:45

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	7318	20/01/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	7319	20/01/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	7320	20/01/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	7321	20/01/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	7322	20/01/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	7323	20/01/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	7324	20/01/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	7325	20/01/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	7326	20/01/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	7327	20/01/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	36749	01/04/2015	5.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	51756	07/05/2015	57.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	160.000.00
				$160.000.00

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-090476- -00008-0000
Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-123397- -00000-0000
Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-090476- -00008-0000
Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-123397- -00000-0000
Fecha: 2015-05-29 16:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la pei
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

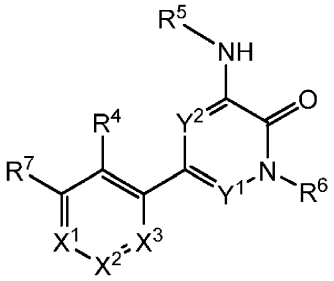
- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

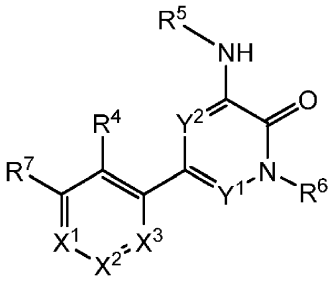
ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

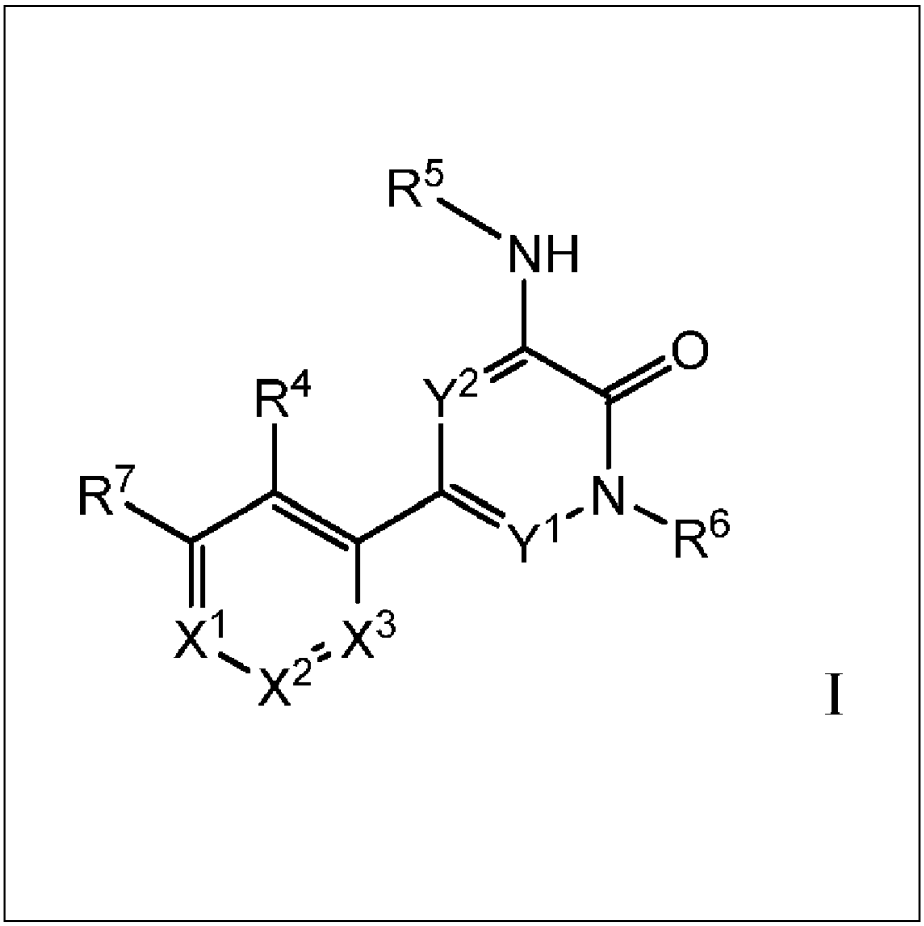
Completa ☐ Incompleta ☐



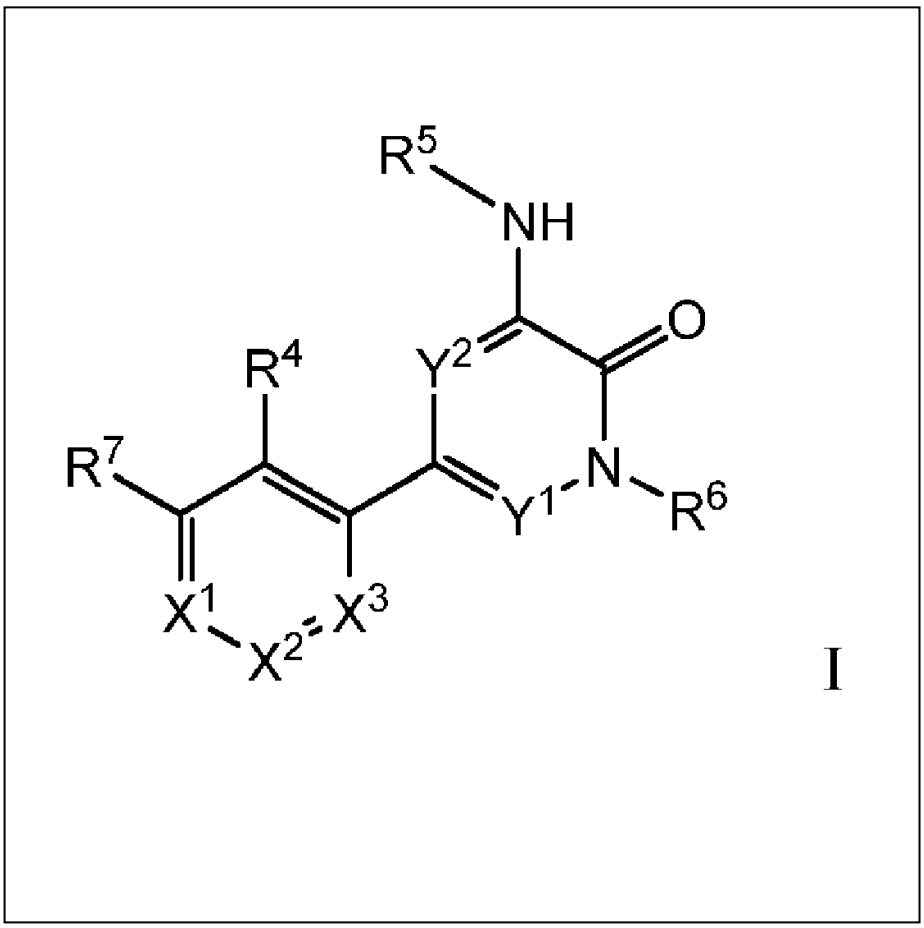
I



I



I

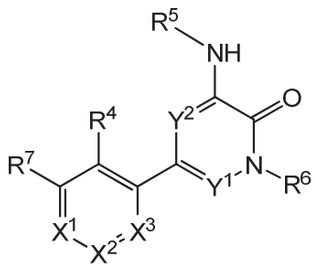


I

COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE BTK

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona de Fórmula I, donde uno o dos de X^1, X^2, y X^3 son N, e incluyendo estereoisómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles para inhibir la quinasa Btk, y para tratar trastornos inmunes tales como inflamación mediada por la quinasa Btk. Se desvelan métodos de uso de los compuestos de Fórmula I para diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo*, y tratamiento de tales trastornos en células de mamíferos, o afecciones patológicas asociadas.



I

SECTOR: Industria farmacéutica, compuestos heterociclos derivados de compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona y composiciones farmaceuticas que los comprenden, útiles en el tratamiento mediados por Tirosina Quinasa de Bruton (Btk) y composiciones farmaceuticas que los comprenden.

COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE BTK

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud no provisional presentada a tenor de 37 CFR §1,53(b), reivindica el beneficio a tenor de 35 USC §119(e) del documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos con Nº de Serie 61/555.393 presentado el 3 de noviembre de 2011, que se incorpora por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere generalmente a compuestos para tratar trastornos mediados por Tirosina Quinasa de Bruton (Btk) incluyendo inflamación, inmunológicos, y cáncer, y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad de Btk. La invención también se refiere a métodos de uso de los compuestos para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* de células de mamíferos, o condiciones patológicas asociadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteína quinasas, la mayor familia de enzimas humanas, abarcan más de 500 proteínas. La Tirosina Quinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas, y es un regulador del desarrollo de linfocitos B tempranos así como de la activación, señalización, y supervivencia de linfocitos B maduros.

La señalización de linfocitos B a través del receptor de linfocitos B (BCR) puede conducir a un amplio intervalo de salidas biológicas, que a su vez depende de la etapa de desarrollo del linfocito B. La magnitud y la duración de las señales del BCR se deben regular de forma precisa. La señalización mediada por BCR aberrante puede causar la desregulación de la activación de linfocitos B y/o la formación de autoanticuerpos patogénicos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La mutación de Btk en seres humanos conduce a agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). Esta enfermedad está asociada con alteración de la maduración de linfocitos B, disminución de producción de inmunoglobulina, compromiso de las respuestas inmunes independientes de linfocitos T y una acusada atenuación de la señal sostenida de calcio después de estimulación BCR. Se han establecido evidencias del papel de Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias en modelos de ratón deficientes en Btk. Por ejemplo, en modelos murinos preclínicos convencionales de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha mostrado que la deficiencia de Btk da como resultado una mejoría acusada de la evolución de la enfermedad. Además, los ratones con deficiencia

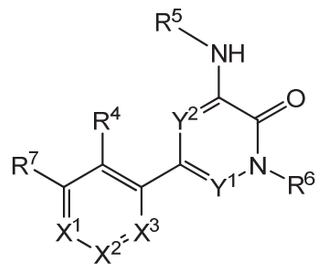
de Btk también pueden ser resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y pueden ser menos susceptibles a artritis inducida por Staphylococcus. Un gran cuerpo de evidencias apoya el papel de los linfocitos B y el sistema inmune humoral en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las sustancias terapéuticas basadas en proteínas (tales como Rituxan) desarrolladas para reducir los linfocitos B, representan un enfoque para el tratamiento de numerosas enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Debido al papel de la Btk en la activación de linfocitos B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por linfocitos B (tal como la producción de autoanticuerpos). Btk también se expresa en osteoclastos, mastocitos y monocitos y se ha mostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones se asocia con la alteración de la activación de mastocitos mediada por IgE (disminución acusada de liberación de TNF-alfa y otras citoquinas inflamatorias), y la deficiencia de Btk en seres humanos se asocia con una gran reducción de la producción de TNF-alfa por monocitos activados.

Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias tales como: LES, artritis reumatoide, múltiples vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia gravis, rinitis alérgica, y asma (Di Paolo *et al.* (2011) Nature Chem. Biol. 7(1):41-50; Liu *et al.* (2011) Jour. of Pharm. and Exper. Ther. 338(1):154-163). Además, se ha informado que Btk desempeña un papel en la apoptosis; por lo tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de cáncer, así como de linfomas, leucemia, y otras neoplasias hematológicas de linfocitos B. Además, dado el papel de Btk en la función de los osteoclastos, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos óseos tales como osteoporosis. Se han informado inhibidores específicos de Btk (Liu (2011) Drug Metab. and Disposition 39(10):1840-1849; y documentos de Patente US 7884108, WO 2010/056875; US 7405295; US 7393848; WO 2006/053121; US 7947835; US 2008/0139557; US 7838523; US 2008/0125417; US 2011/0118233; PCT/US2011/050034 "PYRIDINONES/PYRAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", presentado el 31 de agosto de 2011; PCT/US2011/050013 "PYRIDAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", presentado el 31 de agosto de 2011; US Ser. No. 13/102720 "PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE", presentado el 6 de mayo de 2011).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere generalmente a la Fórmula I, compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona con actividad moduladora de Tirosina Quinasa de Bruton (Btk).

Los compuestos de Fórmula I tienen las estructuras:



I

incluyendo estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los diversos sustituyentes se definen posteriormente en el presente documento.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica compuesta por un compuesto Fórmula I y un vehículo, sustancia del deslizamiento, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además un segundo agente terapéutico.

Otro aspecto de la invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de Fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención incluye un método para tratar una enfermedad o trastorno, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente con una enfermedad o trastorno seleccionado entre trastornos inmunes, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos de metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediado por tirosina quinasa de Bruton.

La invención incluye un kit para tratar una afección mediada por tirosina quinasa de Bruton, que comprende: a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I; y b) instrucciones para su uso.

La invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso como un medicamento, y para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre trastornos inmunes, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos de metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediado por tirosina quinasa de Bruton.

La invención incluye el uso de un compuesto de Fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos inmunes, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos de metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y en el que el medicamento media tirosina quinasa de Bruton.

La invención incluye métodos para preparar un compuesto de Fórmula I.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la preparación de 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101** partiendo de 2,2,2-tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)etanona **101a**.

La Figura 2 muestra la preparación de 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **102** partiendo de 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona **102a**.

La Figura 3 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **103** partiendo de 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a**.

La Figura 4 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **104** partiendo de 4-bromo-2-cloronicotinaldehído **104a**.

La Figura 5 muestra la preparación de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina **105** partiendo de *N*-metoxi-*N*-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida **105a**.

La Figura 6 muestra la preparación de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído **106** partiendo de 3,3-dimetilciclopentanona **106a**.

La Figura 7 muestra la preparación de 10-[4-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-4-(hidroximetil)piridin-3-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107** partiendo de (E)-3-(2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de etilo **107a**.

La Figura 8 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-1,10- diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **108** partiendo de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a**.

La Figura 9 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **109** partiendo de 4-

cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **109a**.

La Figura 10 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **110** partiendo de 1-metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **110a**.

La Figura 11 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **111** partiendo de (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona **111a**.

La Figura 12 muestra la preparación de 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112** partiendo de 5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **112a**.

La Figura 13 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona **113** partiendo de (3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **113a**.

La Figura 14 muestra la preparación de (*R*)-2-(4-(6-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5- oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona **114** partiendo de (*R*)-5-bromo-3-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona **114a**.

La Figura 15 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **115** partiendo de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **115a**.

La Figura 16 muestra la preparación de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **116** partiendo de 3-bromo-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-4-carbaldehído **116a**.

La Figura 17 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **117** partiendo de 5-(metiltio)-2-nitropiridina **117a**.

La Figura 18 muestra la preparación de 2-(4-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-

hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **118** partiendo 5-amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo **118a**.

La Figura 19 muestra la preparación de (*S*)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **119** partiendo de acetato de (*S*)-(4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **119a**.

La Figura 20 muestra la preparación de 2-(4-(5-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **120** partiendo de 5-bromo-3-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **120a**.

La Figura 21 muestra la preparación de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **121** partiendo de 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **121a**.

La Figura 22 muestra la preparación de 2-(4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **122** partiendo de (*2R*,*5S*)-2,5-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **122a**.

La Figura 23 muestra la preparación de 2-(4-(5-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **123** partiendo de (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano **123a**.

La Figura 24 muestra la preparación de 3-hidroximetil- 4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **124** partiendo de 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a**.

La Figura 25 muestra la preparación de 7,7-difluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, útil para la preparación de **140**, partiendo de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo.

La Figura 26 muestra la preparación de 5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-amina, útil para la preparación de **266**, partiendo de 3-nitro-1H-pirazol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES EJEMPLARES

A continuación se hará referencia con detalle a ciertas realizaciones de la invención, de las cuales se ilustran ejemplos en las estructuras y formulas complementarias. Mientras que la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se debe entender que no se pretende que la invención se limite a estas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones o equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención que se define mediante las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá numerosos métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita de ningún modo a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de los materiales incorporados de bibliografía, patente, y similares, difieran de, o contradigan, la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas, o similares, prevalece la presente solicitud. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares equivalentes a los que se describen en el presente documento en la práctica o ensayo de la invención, posteriormente se describen métodos y materiales adecuados. Todos los documentos de publicación, solicitud de patente, patente, y otras referencias, que se mencionan en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. La nomenclatura que se usa en la presente solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique otra cosa.

DEFINICIONES

Cuando se indica el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" se refiere al intervalo de un sustituyente al mayor número posible de sustitución, es decir, del reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos con sustituyentes. El término "sustituyente" representa un átomo o un grupo de átomos que reemplaza a un átomo de hidrógeno de la molécula precursora. El término "sustituido" representa que un grupo especificado porta uno o más sustituyentes. Cuando cualquier grupo puede portar múltiples sustituyentes y se proporciona una diversidad de sustituyentes posibles, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no necesitan ser los mismos. El término "sin sustituir" significa que el grupo especificado no porta sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, elegidos

independientemente entre el grupo de sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" significa de un sustituyente al mayor número posible de sustitución, es decir, del reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos con sustituyentes.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono (C_1–C_{12}), en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen posteriormente. En otra realización, un radical alquilo tiene de uno a ocho átomos de carbono (C_1–C_8), o de uno a seis átomos de carbono (C_1–C_6). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH_3), etilo (Et, -CH_2CH_3), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

El término "alquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono (C_1–C_{12}), en el que el radical alquileno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen posteriormente. En otra realización, un radical alquileno tiene de uno a ocho átomos de carbono (C_1–C_8), o de uno a seis átomos de carbono (C_1–C_6). Ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2CH_2-), propileno (-$CH_2CH_2CH_2$-), y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C_2–C_8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp^2, en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo (-$CH{=}CH_2$), alilo (-$CH_2CH{=}CH_2$), y similares.

El término "alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C_2–C_8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp^2, en el que el radical alquenileno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenileno o vinileno (-CH=CH-), alilo (-CH_2CH=CH-), y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C_2–C_8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, -CH_2C≡CH), y similares.

El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C_2–C_8) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical alquinileno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno (-C≡C-), propinileno (propargileno, -CH_2C≡C-), y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C_3–C_{12}), tanto un anillo monocíclico de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos se pueden disponer, por ejemplo, en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo se pueden disponer en forma de un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o en forma de sistemas con puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares. Los grupos carbocíclicos están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C_6–C_{20}) obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual del sistema de anillos aromático precursor. Algunos grupos arilo se

representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Grupos arilo habituales incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

"Arileno" significa un radical hidrocarburo aromático divalente de 6-20 átomos de carbono (C_6–C_{20}) obtenido por la retirada de los átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema de anillos aromático precursor. Algunos grupos arileno se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Arileno incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Grupos arileno habituales incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenileno), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arileno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento y que se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos en el anillo en el que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo C los demás átomos en el anillo, en el que uno o más átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen posteriormente. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el momento actual), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo,

tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidin-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3- azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo quinolizinilo y N-piridil ureas. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6, o 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de cuales es aromático) de 5-20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

Los grupos heterociclo heteroarilo pueden estar enlazados por un carbono (unidos por un carbono), o por un nitrógeno (unidos por un nitrógeno) en el que tal enlace posible. A modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos o heteroarilos enlazados por un carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos o heteroarilos enlazados por un nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o β-carbolina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a tratamiento terapéutico, en el que el objeto es ralentizar (aliviar) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, tal como el desarrollo o la extensión de artritis o cáncer. Para los fines de la presente invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución del alcance de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) de la patología, retraso o ralentización de la evolución de la enfermedad, mejora o paliación de la patología, y remisión (parcial o total), tanto detectable como indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos con necesidad de tratamiento incluyen aquellos con la afección o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección, o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular que se describe el presente documento. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerígenas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más síntomas asociados con el cáncer. Dado que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o eliminar las células cancerígenas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia de cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo de evolución de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

"Trastorno inflamatorio", como se usa en el presente documento, se puede referir a cualquier enfermedad, trastorno, o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daño tisular del huésped, o pérdida de función tisular. "Trastorno inflamatorio" también se refiere a un estado patológico mediado por afluencia por quimiotaxis de leucocitos y/o neutrófilos.

"Inflamación", como se usa en el presente documento, se refiere a una respuesta localizada y protectora, provocada por lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir, o separar con una pared (secuestrar) tanto el agente perjudicial como el tejido perjudicado. La inflamación se asocia particularmente con la afluencia por quimiotaxis de leucocitos y/o neutrófilos. La inflamación es el resultado de infección con organismos y virus patogénicos y de medios no infecciosos tales como traumatismo o reperfusión después de infarto del miocardio o apoplejía, respuesta inmune a antígenos extraños, y respuestas autoinmunes. Por lo tanto, los trastornos inflamatorios susceptibles de tratamiento con compuestos de Fórmula I abarcan trastornos asociados con reacciones del sistema de defensa específico así como con reacciones del sistema de defensa no específico.

"Sistema de defensa específico" se refiere al componente del sistema inmune que reacciona ante la presencia de antígenos específicos. Ejemplos de inflamación resultante de una respuesta del sistema de defensa específico incluyen la respuesta clásica a antígenos extraños, enfermedades autoinmunes, y el retraso de la respuesta de tipo hipersensible mediada por linfocitos T. Las enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo de tejidos y órganos trasplantados sólidos, por ejemplo, transplantes de riñón y médula ósea, y la enfermedad de injerto frente al huésped (GVHD), son ejemplos adicionales de reacciones inflamatorias del sistema de defensa específico.

La expresión "sistema de defensa no específico", como se usa en el presente documento, se refiere a trastornos inflamatorios que están mediados por leucocitos que no poseen memoria inmunológica (por ejemplo, granulocitos, macrófagos). Ejemplos de inflamación que resulta, al menos en parte, de una reacción del sistema de defensa no específico incluyen inflamación asociada con afecciones tales como síndrome de distrés respiratorio (agudo) en el adulto (ARDS) o síndromes de lesión orgánica múltiple; lesión por reperfusión; glomerulonefritis aguda; artritis reactiva; dermatosis con componentes inflamatorios agudos; meningitis purulenta aguda u otros trastornos inflamatorios del sistema nervioso central tales como apoplejía; lesión térmica; enfermedad inflamatoria del intestino; síndromes asociados a transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citoquinas.

"Enfermedad autoinmune", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo de trastornos en los que la lesión tisular está asociada con respuestas mediadas de forma humoral o por células hacia los propios constituyentes del organismo.

"Enfermedad alérgica", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier síntoma, daño tisular, o pérdida de la función tisular que resulta de la alergia. "Enfermedad artrítica", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enfermedad que se caracteriza por lesiones inflamatorias de las articulaciones que se

pueden atribuir a una diversidad de etiologías. "Dermatitis", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de una gran familia de enfermedades de la piel que se caracteriza por inflamación de la piel atribuible a una diversidad de etiologías. "Rechazo al trasplante", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier reacción inmune dirigida frente a tejido injertado, tal como órganos o células (por ejemplo, médula ósea), caracterizada por una pérdida de la función de los tejidos afectados y circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis, y trombocitopenia. Los métodos terapéuticos de la presente invención incluyen métodos para el tratamiento de trastornos asociados con la activación celular inflamatoria.

"Activación celular inflamatoria" se refiere a la inducción mediante un estímulo (que incluye, pero no se limita a, citoquinas, antígenos o auto-anticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, producción de mediadores solubles (que incluyen, pero no se limitan a, citoquinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoides, o aminas vasoactivas), o expresión de la superficie celular de números de mediadores nuevos o aumentados (que incluyen, pero no se limitan a, antígenos de histocompatibilidad principal o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (que incluyen, pero no se limitan a monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (es decir, leucocitos polimorfonucleares tales como neutrófilos, basófilos, y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans, y células endoteliales). Los expertos en la materia entenderán que la activación de uno, o una combinación, de estos fenotipos en estas células puede contribuir al inicio, perpetuación, o exacerbación de un trastorno inflamatorio.

El término "AINE" es un acrónimo para "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" y es un agente terapéutico con efectos analgésicos, antipiréticos (que reduce una temperatura corporal elevada y que alivia el dolor sin alterar la consciencia) y, en dosis más elevadas, con efectos antiinflamatorios (que reducen la inflamación). El término "no esteroideo" se usa para distinguir estos fármacos de los esteroides, que (entre una amplia gama de otros efectos) tienen una acción antiinflamatoria, de reducción de eicosanoides, similar. Como analgésicos, los AINE son inusuales en que no son narcóticos. Los AINE incluyen aspirina, ibuprofeno, y naproxeno. Los AINE están indicados normalmente para el tratamiento de afecciones agudas o crónicas en las que están presentes dolor e inflamación. Los AINE están indicados generalmente para el alivio sintomático de las siguientes afecciones: artritis reumatoide, osteoartritis, artropatías inflamatorias (por ejemplo, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota aguda, dismenorrea, dolor de huesos por metástasis, dolor de cabeza y migraña, dolor posoperatorio, dolor de leve a moderada debido a inflamación y lesión tisular, pirexia, íleo, y cólico renal. La mayoría de los AINE actúan como inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo las isoenzimas tanto

ciclooxigenasa-1 (COX-1) como ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxano a partir de ácido araquidónico (obtenido a su vez de la bicapa fosfolipídica celular mediante la fosfolipasa A_2). Las prostaglandinas actúan (entre otras cosas) como moléculas mensajeras en el proceso de inflamación. Inhibidores de COX-2 incluyen celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib, y valdecoxib.

El término "cáncer" se refiere a o describe una afección fisiológica en mamíferos que por lo general se caracteriza por crecimiento celular sin regular. Un "tumor" comprende una o mas células cancerígenas. Ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello del útero, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

"Neoplasias hematológicas" (deletreado en inglés británico como neoplasias "*Haematological*") son los tipos de cáncer que afectan a la sangre, médula ósea, y nódulos linfáticos. Dado que los tres están conectados íntimamente a través del sistema inmune, una enfermedad que afecta a uno de los tres a menudo afectará también a los otros: aunque el linfoma es una enfermedad de los nódulos linfáticos, a menudo se extiende a la médula ósea, afectando a la sangre. Las neoplasias hematológicas son tumores malignos ("cáncer"), y generalmente son tratados por especialistas en hematología y/o oncología. En algunos centros "Hematología/oncología" es una sola subespecialidad de medicina interna mientras que en otros se consideran divisiones separadas (también existen oncólogos quirúrgicos y de radiación). No todos los trastornos hematológicos son malignos ("cancerígenos"); estas otras afecciones de la sangre también las puede tratar un hematólogo. Las neoplasias hematológicas pueden derivar de cualquiera de las dos líneas de células sanguíneas principales: líneas celulares mieloide y linfoide. La línea celular mieloide produce normalmente granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos y mastocitos; la línea celular linfoide produce linfocitos B, T, NK y plasma. Linfomas, leucemias linfocíticas, y mieloma son de la línea linfoide, mientras que la leucemia mielógena

aguda y crónica, síndromes mielodisplásicos y enfermedades mieloproliferativas son de origen mieloide. Las leucemias incluyen Leucemia linfoblástica aguda (LLA), Leucemia mielógena aguda (LMA), Leucemia linfocítica crónica (LLC), Leucemia mielógena crónica (LMC), Leucemia monocítica aguda (LMA) y linfoma linfocítico pequeño (LLCP). Los linfomas incluyen linfomas de Hodgkin (los cuatro subtipos) y linfomas No Hodgkin (todos los subtipos).

Un "agente quimioterapeútico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapeúticos incluyen, pero no se limitan a: agentes de alquilación, antimetabolitos, alcaloides de plantas venenos del huso mitótico, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizantes, e inhibidores de la quinasa. Los agentes químicos terapéuticos incluyen compuestos usados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional. Ejemplos de agentes quimioterapeúticos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, Nº CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (Nº CAS 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), Nº CAS 15663-27-1), carboplatino (Nº CAS 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo- 2,3,4,6,8-pentazabiciclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, Nº CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((*Z*)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-*N*,*N*-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), y doxorrubicina (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterapeúticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecán (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de paclitaxel de nanopartículas modificadas de albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Il), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), cloranmbucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus

(TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimnustina; antibióticos tales como antibióticos enodiínicos (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma1I, caliqueamicina omegaI1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarcinostatina y cromoproteínas relacionadas como cromóforos antibióticos enodiínicos), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetroxato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; suministradores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatrexato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de elliptinino; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidamina; maitansinoides tales

como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbacina; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triacicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbacina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor RFS 2000de la topoisomerasa; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mencionados anteriormente.

Además, en la definición de "agente quimioterapeútico" se incluyen: (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifeno); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestane, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de citosina de nucleósido de 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de la proteína quinasa tales como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de quinasa lipídica; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación de células anómalas, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia genética, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de la topoisomerasa 1 tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mencionados anteriormente.

Además, en la definición de "agente quimioterapeútico" se incluyen antibióticos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia), y el conjugado del fármaco de anticuerpo, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

Anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapeúticos en combinación con los inhibidores de Btk de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

Un "metabolito" es un producto que se produce a través del metabolismo en el organismo de un compuesto específico o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas de rutina conocidas en la técnica y sus actividades se pueden determinar usando ensayos tales como los que se describen en el presente documento. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por lo tanto, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula I de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

El término "prospecto" se usa para hacer referencia a instrucciones que se incluyen habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias con respecto al uso de dichos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad con el compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su compañero de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómeros" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividad. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponible es entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas que se usan en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención puede contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Numerosos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o *R* y S, para representar la configuración absoluta de la molécula con respecto a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto en que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina mezcla racémica o racemato, pudiendo producirse cuando no ha habido estereoselectividad o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica. Los

enantiómeros se pueden separar de una mezcla racémica mediante un método de separación quiral, tal como cromatografía de fluido supercrítico (SFC). La asignación de la configuración en los centros quirales de los enantiómeros separados puede ser provisional, y se representa en las estructuras de la Tabla 1 con fines ilustrativos, mientras se espera la determinación estereoquímica, tal como datos cristalográficos de rayos X.

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una baja barrera de energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos electrones enlazantes.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" representa sales que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición tanto de ácido como de base. La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se va a tratar con la misma.

La expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" representa las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos seleccionados entre las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carbocíclica, y sulfónica de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico "mesilato", ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico.

La expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" representa las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, y aluminio. Sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína,

procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, y resinas de poliamina.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina.

El término "CE_{50}" es la concentración eficaz semimáxima y representa la concentración en plasma de un compuesto particular requerida para obtener un 50 % del máximo de un efecto particular *in vivo*.

El término "Ki" es la constante inhibición y representa la afinidad absoluta de unión de un inhibidor particular a un receptor. Se mide usando ensayos de unión competitiva y es igual a la concentración a la que el inhibidor particular ocuparía el 50 % de los receptores si no estuviera presente ningún ligando competitivo (por ejemplo, un radioligando). Los valores de Ki se puede convertir logarítmicamente en valores de pKi (-log Ki), en los que valores mayores indican una potencia exponencialmente mayor.

El término "CI_{50}" es la concentración inhibitoria semimáxima y representa la concentración de un compuesto particular requerida para obtener un 50 % de inhibición de un proceso biológico *in vitro*. Los valores de CI_{50} se pueden convertir logarítmicamente en valores de pCI_{50} (-log CI_{50}), en los que valores mayores indican una potencia exponencialmente mayor. El valor de CI_{50} no es un valor absoluto sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo, las concentraciones empleadas, y se puede convertir en una constante inhibición absoluta (Ki) usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Se pueden calcular otros parámetros de inhibición porcentuales, tales como CI_{70}, CI_{90}, etc.

Las expresiones "compuesto de la presente invención", y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula I" incluyen compuestos de Fórmulas I y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo compuestos de Fórmula I, también se pretende que represente hidratos, solvatos, y polimorfos de tales compuestos, y las mezclas de los mismos.

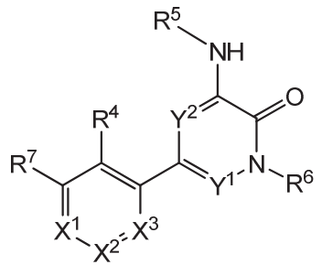
Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, incluyendo compuestos de Fórmula I, también se pretende que represente formas sin marcar así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que

se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como, pero sin limitarse a, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl, y 125I. Se incorporan diversos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como 3H, 13C, y 14C. Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de la cinética de reacción, técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Los compuestos terapéuticos de la invención sustituidos o marcados con deuterio pueden presentar propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética del fármaco) mejoradas, con respecto a la distribución, metabolismo, y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semi-vida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos. Un compuesto marcado con 18F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos que se desvelan en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen posteriormente por sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, 2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semi-vida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que, en este contexto, se hace referencia al deuterio como un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo que no se designa específicamente como un isótopo particular se pretende que represente cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por lo tanto, en los compuestos de la presente invención, se pretende que cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) represente deuterio.

COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA

La presente invención proporciona compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona de Fórmula I, incluyendo las Fórmulas Ia-Ii, y formulaciones farmacéuticas de

los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la quinasa Btk:



I

incluyendo estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

X^1 es CR^1 o N;

X^2 es CR^2 o N;

X^3 es CR^3 o N;

donde uno o dos de X^1, X^2, y X^3 son N;

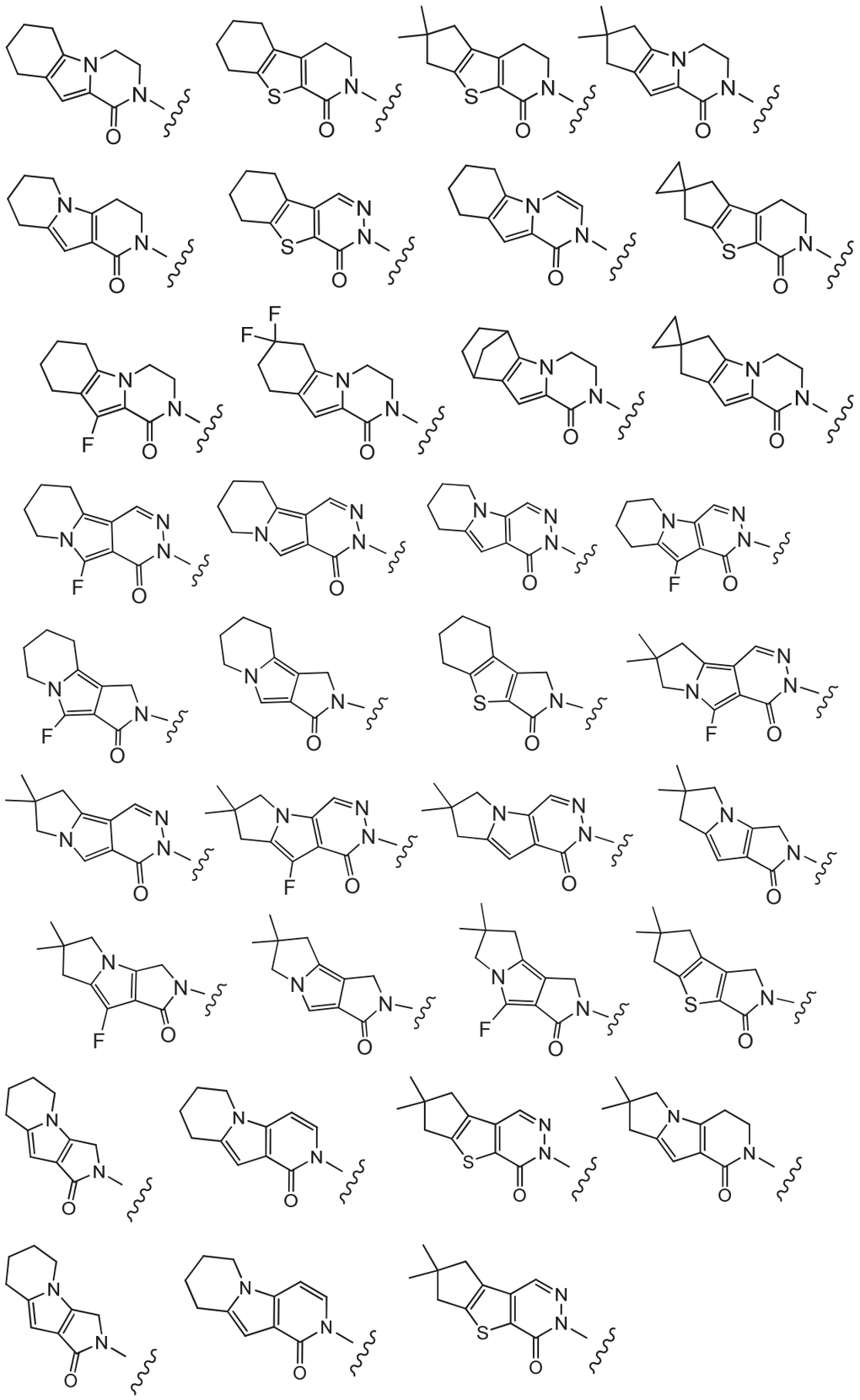
R^1, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, $–NH_2$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, y alquilo $C_1–C_3$;

R^4 se selecciona entre H, F, Cl, CN, $–CH_2OH$, $–CH(CH_3)OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH(CF_3)OH$, $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CH_2CHF_2$, $–CF_3$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NHCH_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–NH_2$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NHC(O)CH_3$, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxiciclopropilo, imidazolilo, pirazolilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilo, y azetidin-1-ilo;

R^5 es arilo $C_6–C_{20}$, carbociclilo $C_3–C_{12}$, heterociclilo $C_2–C_{20}$, heteroarilo $C_1–C_{20}$, –(aril $C_6–C_{20}$)–(heterociclilo $C_2–C_{20}$), –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–(heterociclilo $C_2–C_{20}$), –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–(heterociclil $C_2–C_{20}$)–(heterociclilo $C_2–C_{20}$), –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–(heterociclil $C_2–C_{20}$)–(alquilo $C_1–C_6$), –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–(alquilo $C_1–C_6$), –(heterociclil $C_2–C_{20}$)–(alquilo $C_1–C_6$), –(heterociclil $C_2–C_{20}$)–(carbociclilo $C_3–C_{12}$), –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–(carbociclilo $C_3–C_{12}$), o –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–C(=O)–(heterociclilo $C_2–C_{20}$), opcionalmente sustituido;

R^6 es H, F, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2OH$, $–NH_2$, u –OH;

R^7 se selecciona entre las estructuras:



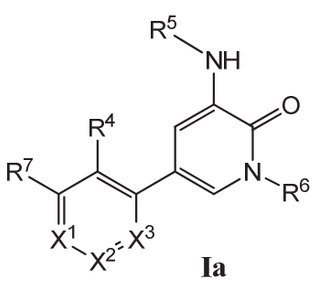
donde la línea ondulada indica el sitio de unión; e

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente entre CH y N, donde Y^1 e Y^2 no son cada uno N;

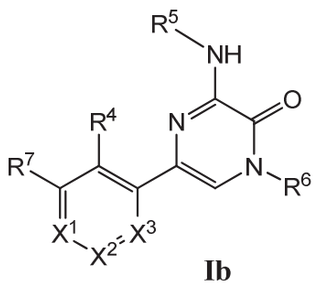
donde el alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente

entre F, Cl, Br, I, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH(OH)CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CH_2OH$, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2OP(O)(OH)_2$, $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CHF_2$, $–CH(CH_3)CN$, $–C(CH_3)_2CN$, $–CH_2CN$, $–CO_2H$, $–COCH_3$, $–CO_2CH_3$, $–CO_2C(CH_3)_3$, $–COCH(OH)CH_3$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $–CON(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CONH_2$, $–NH_2$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $–N(CH_3)COCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, $–N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $–N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $–NO_2$, =O, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OP(O)(OH)_2$, $–S(O)_2N(CH_3)_2$, $–SCH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_3H$, ciclopropilo, oxetanilo, azetidinilo, 1-metilazetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidin-1-ilmetilo, y morfolino.

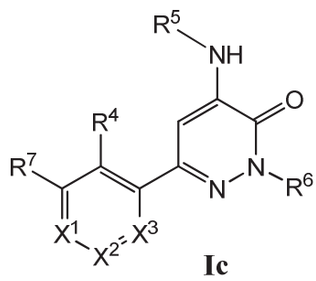
Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmulas **Ia-c**:



Ia

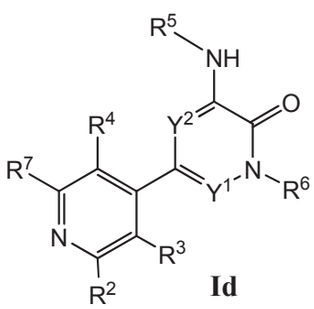


Ib

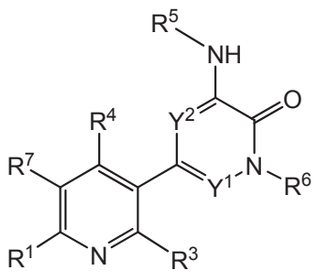


Ic

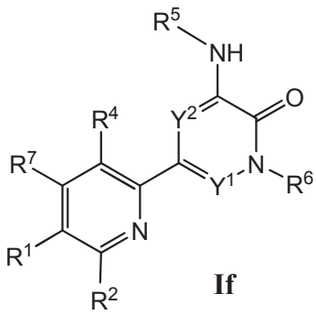
Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos de Fórmulas **Id-i**:



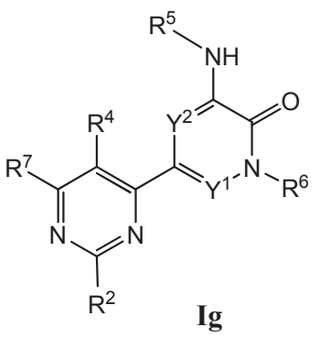
Id



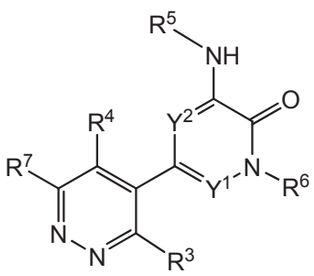
Ie



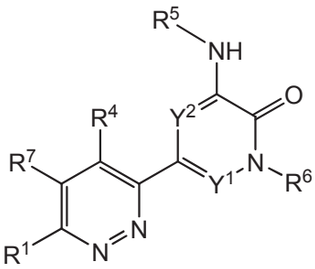
If



Ig



Ih



Ii

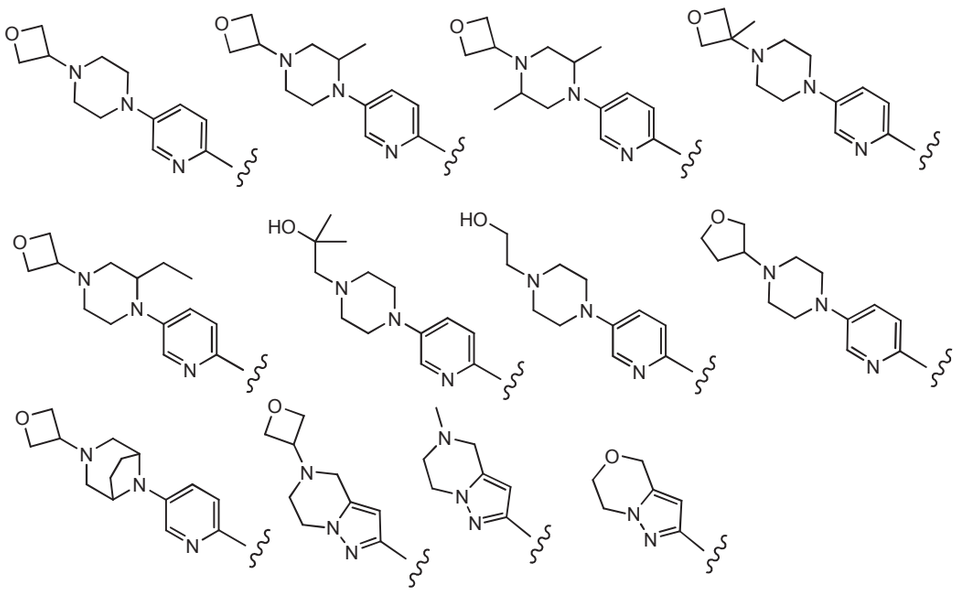
Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que X^1 es N, X^1 es N, X^1 es N, X^1 y X^3 son N, X^1 y X^2 son N, o X^2 y X^3 son N, como se muestra en las Fórmulas **Ic**-**Ii**.

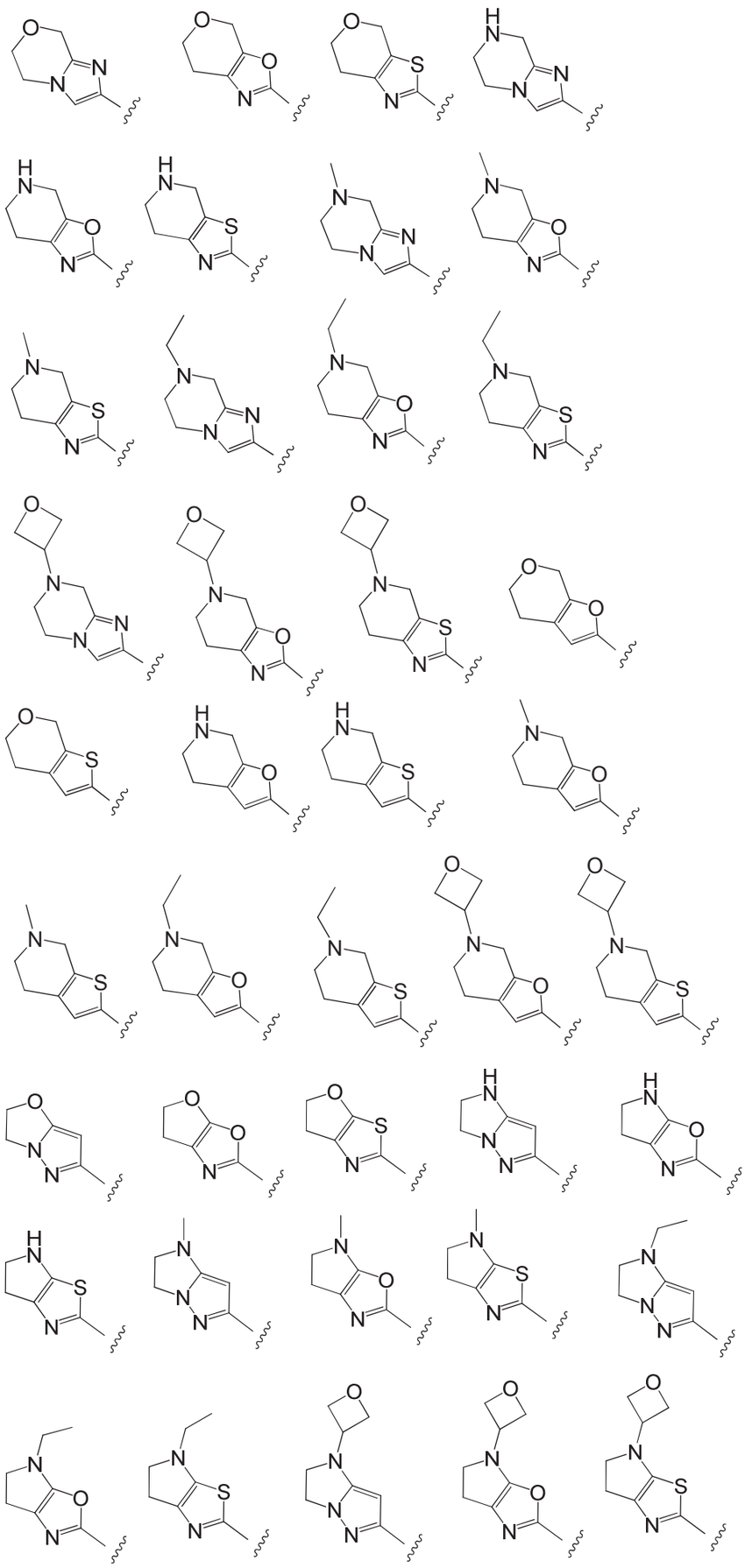
Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que R^5 es heteroarilo C_1–C_{20} opcionalmente sustituido seleccionado entre pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilo, y 1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilo.

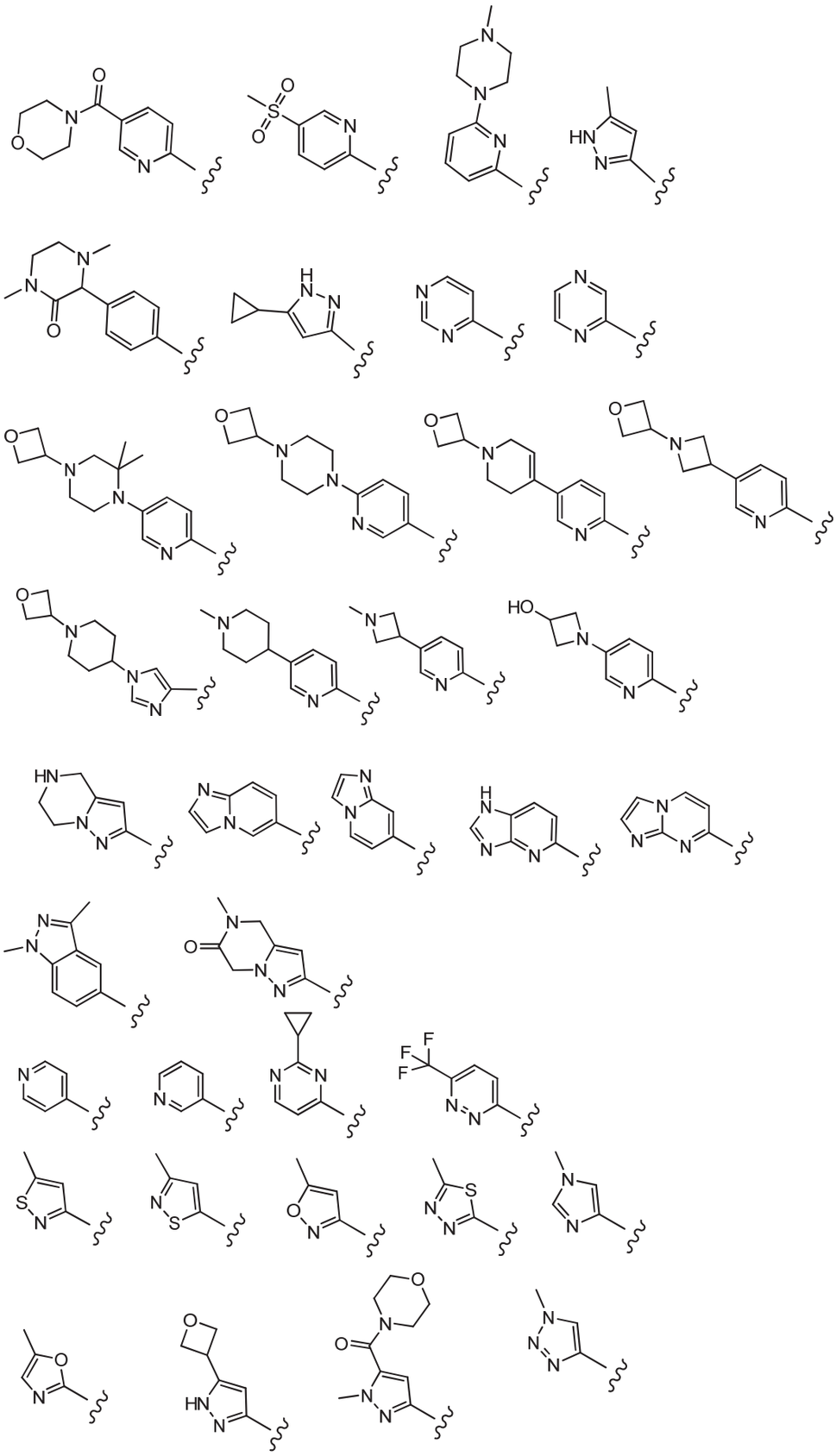
Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que R^5 es -(heteroaril C_1–C_{20})–(heterociclilo C_2–C_{20}) donde el heteroarilo es piridinilo opcionalmente sustituido y el heterociclilo es piperazinilo opcionalmente sustituido.

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que R^5 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, $-CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, azetidinilo, oxetanilo, y morfolino.

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que R^5 se selecciona entre las estructuras:

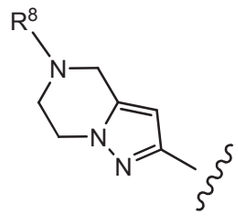






donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que R^5 es:



donde R^8 se selecciona entre H, $-CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CN$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, ciclopropilo, y oxetanilo.

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que R^6 es CH_3.

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen aquellas en las que Y^1 es CH e Y^2 es N, Y^1 es N e Y^2 es CH, Y^1 e Y^2 son cada uno CH, o Y^1 e Y^2 son cada uno CH y R^6 es CH_3.

Realizaciones ejemplares de compuestos de Fórmula I incluyen los compuestos de las Tablas 1 y 2.

Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

Además, la presente invención incluye todos los diastereómeros, incluyendo isómeros cis-trans (geométricos) y conformacionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como las mezclas de las mismas, se incluyen dentro del alcance de la invención.

En las estructuras que se muestran en el presente documento, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, ese estereoisómero queda de ese modo especificado y definido.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya tanto las formas solvatadas como sin solvatar.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y se incluye la totalidad de tales formas dentro del alcance de la

invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos electrones enlazantes.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Las eficacias relativas de los compuestos de Fórmula I como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) se pueden establecer determinando las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad hasta un punto predefinido y a continuación comparando los resultados. Habitualmente, la determinación preferente es la concentración que inhibe un 50% de la actividad en un ensayo biológico, es decir, la concentración inhibitoria de un 50 % o "CI_{50}". La determinación de los valores de CI_{50} se puede realizar usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. Por lo general, se puede determinar la CI_{50} midiendo la actividad de una enzima determinada en presencia de un intervalo de concentraciones del inhibidor en estudio. A continuación se representan los valores de actividad de la enzima obtenidos experimentalmente frente a las concentraciones de inhibidor usadas. La concentración de inhibidor que muestra una actividad de enzima de un 50 % (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor de CI_{50}. De forma análoga, se pueden definir otras concentraciones inhibitorias a través de determinaciones apropiadas de actividad. Por ejemplo, en algunas ocasiones puede ser deseable establecer una concentración inhibitoria de un 90 %, es decir, CI_{90}, etc.

Los compuestos de Fórmula I se ensayaron mediante un Ensayo de Quinasa Btk bioquímico convencional (Ejemplo 901).

Un procedimiento general para un Ensayo de Quinasa Btk celular convencional que se puede usar para ensayar los compuestos de Fórmula I es un Ensayo de Btk de Células Ramos (Ejemplo 902).

Se puede usar un ensayo celular de proliferación de linfocitos B convencional para ensayar los compuestos de Fórmula I con linfocitos B purificados de bazo de ratones de Balb/c (Ejemplo 903).

Se puede usar un ensayo de proliferación de linfocitos T convencional para ensayar los compuestos de Fórmula I con linfocitos T purificados de bazo de ratones Balb/c (Ejemplo 904).

Se puede llevar a cabo un ensayo de inhibición de CD86 en los compuestos de Fórmula I para la inhibición de la actividad de linfocitos B usando esplenocitos totales de ratón purificados de bazos ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad (Ejemplo 905).

Se puede llevar a cabo un Ensayo de Supervivencia de Linfocitos B de LLA en los compuestos de Fórmula I para medir el número de linfocitos B de LLA en cultivo (Ejemplo 906).

Se puede llevar a cabo un Ensayo de Sangre Entera de CD69 en los compuestos de Fórmula I para determinar la capacidad de los compuestos para inhibir la producción de CD69 mediante linfocitos B en sangre entera humana activada mediante la reticulación de IgM superficial con IgM anti-humana $F(ab')_2$ de cabra (Ejemplo 907). CD69 es una lectina de tipo C de tipo II implicada en la migración de linfocitos y en la secreción de citoquinas. La expresión de CD69 representa uno de los indicadores más tempranos disponibles de la activación de leucocitos y su rápida inducción se produce a través de activación transcripcional (Vazquez *et al.* (2009) Jour. of Immunology publicado el 19 de octubre de 2009, doi:10.4049/jimmunol.0900839). La inhibición dependiente de la concentración de la estimulación de receptores de antígenos mediante inhibidores selectivos de Btk induce la expresión superficial de células del marcador CD69 de activación de linfocitos (Honigberg *et al.* (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107 (29):13075-13080). Por lo tanto, la inhibición de CD69 mediante inhibidores selectivos de Btk se puede correlacionar con la eficacia terapéutica de determinados trastornos de linfocitos B. Los valores de CI_{70} de FACS de Sangre Hu de CD69 se presentan para compuestos ejemplares de Fórmula I en las Tablas 1 y 2.

La actividad citotóxica o citostática de los compuestos ejemplares de Fórmula I se puede medir al: establecer una línea celular tumoral proliferativa de mamífero en un medio de cultivo celular, añadir un compuesto de Fórmula I, cultivar las células durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y medir la viabilidad celular (Ejemplo 908). Los ensayos *in vitro* basados en células se usan para medir la viabilidad, es decir, proliferación (CI_{50}), citotoxicidad (CE_{50}), e inducción de apoptosis (activación de caspasas) y pueden ser útiles para predecir la eficacia clínica frente a neoplasias hematológicas y tumores sólidos.

La potencia *in vitro* de las combinaciones de compuestos de Fórmula I con agentes quimioterapeúticos se puede medir mediante el ensayo de proliferación celular del Ejemplo 908; el Ensayo de Viabilidad Celular Luminescente CellTiter-Glo®, disponible en el mercado en Promega Corp., Madison, WI. Este método de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de luciferasa de *Coleoptera* (Patente de Estados Unidos Nº 5583024; Patente de Estados Unidos Nº 5674713; Patente de Estados Unidos Nº 5700670) y determina el número de células viables en cultivo basándose en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas (Crouch *et al.* (1993) J. Immunol. Meth. 160: 81-88; Patente de Estados Unidos Nº 6602677). El Ensayo CellTiter-Glo® se llevó a cabo en formato de 96 o 384 pocillos, haciéndolo susceptible a la identificación sistemática

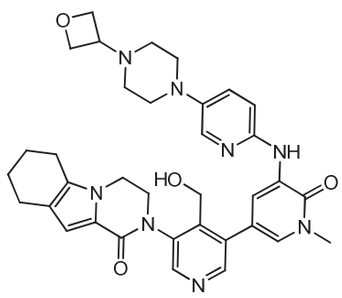
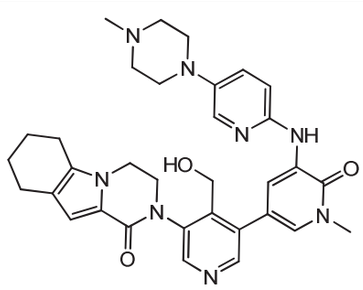
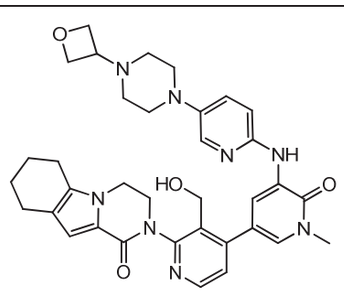
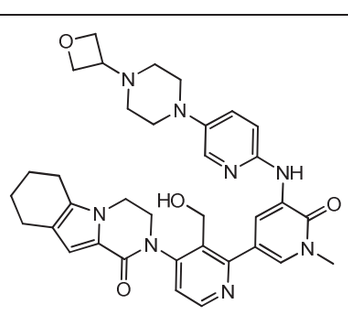
automatizada de alto rendimiento (HTS) (Cree *et al.* (1995) AntiCancer Drugs 6: 398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo implica la adición del único reactivo (Reactivo CellTiter-Glo®) directamente a células cultivadas en medio suplementado con suero. No se requieren etapas de lavado, retirada de medio y pipeteo múltiple. El sistema detecta solamente 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos después de añadir reactivo y mezclar.

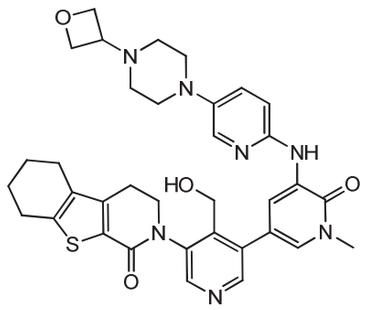
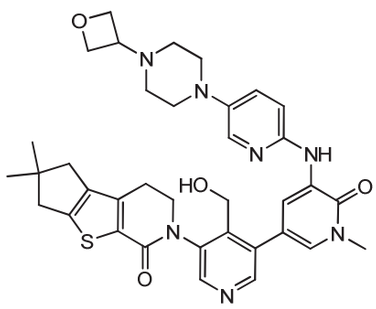
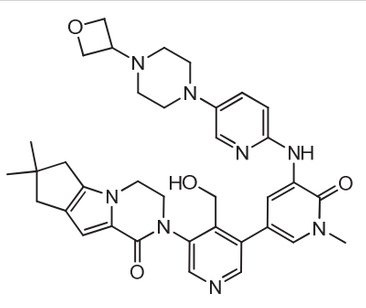
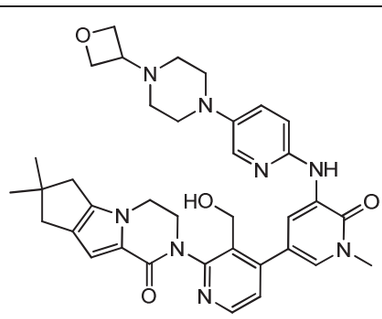
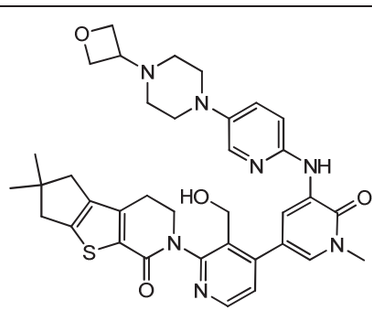
El formato homogéneo "adición-mezcla-medida" da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en cultivo. El Ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminescente "de tipo brillo", producida por la reacción de la luciferasa, que tiene una vida media generalmente superior a cinco horas, dependiendo del tipo de célula y medio usados. Las células viables se reflejan en unidades relativas de luminiscencia (URL). El sustrato, Luciferina de Escarabajo, se descarboxila oxidativamente mediante luciferasa de luciérnaga recombinante con conversión simultánea de ATP en AMP y generación de fotones. La vida media extendida elimina la necesidad de usar inyectores de reactivos y proporciona flexibilidad para procesamiento en modo continuo o discontinuo de múltiples placas. Este ensayo de proliferación celular se puede usar con diversos formatos de pocillos múltiples, por ejemplo formato de 96 o 384 pocillos. Los datos se pueden registrar mediante un luminómetro o un dispositivo de formación de imágenes con cámara CCD. La salida de luminiscencia se presenta como unidades relativas de luz (URL), medidas con respecto al tiempo.

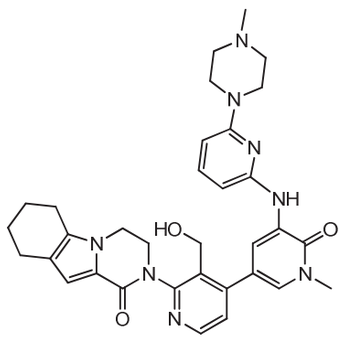
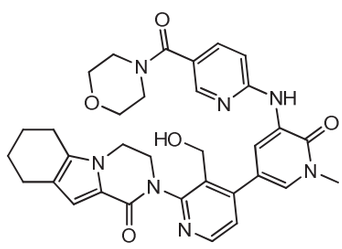
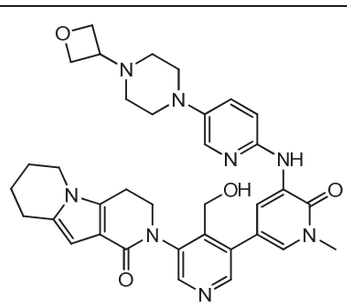
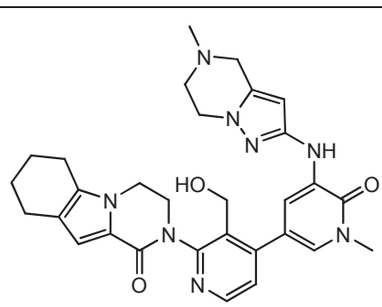
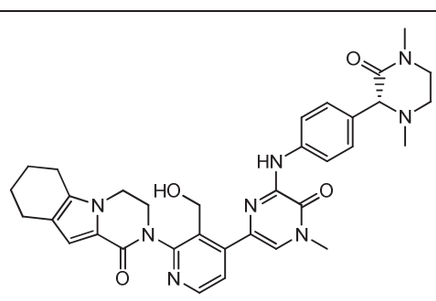
La eficacia antiproliferativa de los compuestos ejemplares de Fórmula I y de las combinaciones con agentes quimioterapeúticos se miden con el Ensayo CellTiter-Glo® (Ejemplo 908) frente a determinadas líneas celulares de tumores hematológicos. Los valores de CE_{50} se establecen para los compuestos y combinaciones sometidos a ensayo.

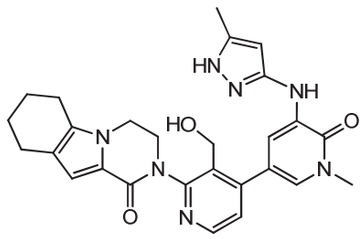
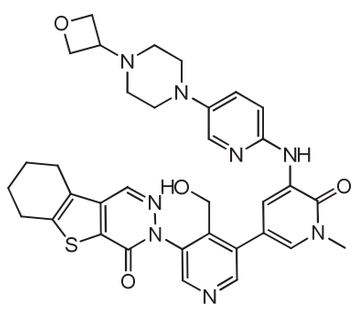
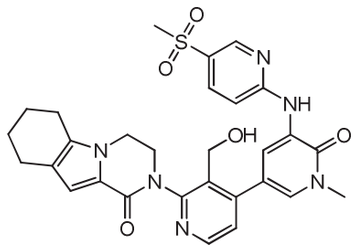
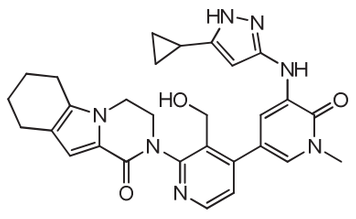
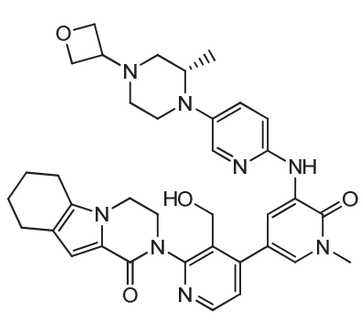
Los compuestos ejemplares de Fórmula I de las Tablas 1 y 2 se prepararon, caracterizaron, y sometieron a ensayo para la inhibición de Btk de acuerdo con los métodos de la presente invención, y tienen las siguientes estructuras y nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, Versión 9.0.1, y ChemBioDraw, Versión 11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). Cuando se asocia más de un nombre con un compuesto de Fórmula I o un compuesto intermedio, la estructura química definirá el compuesto.

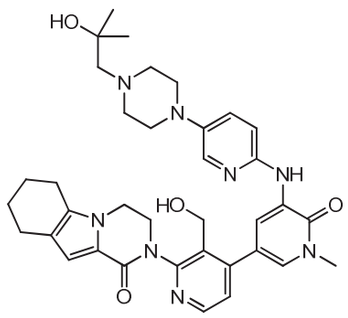
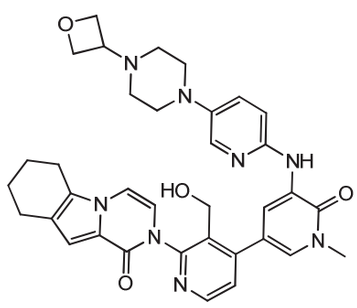
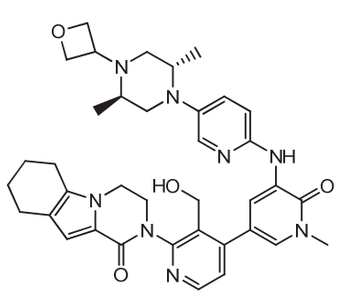
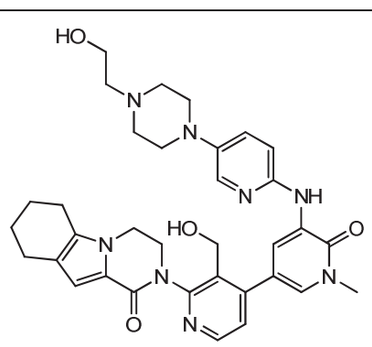
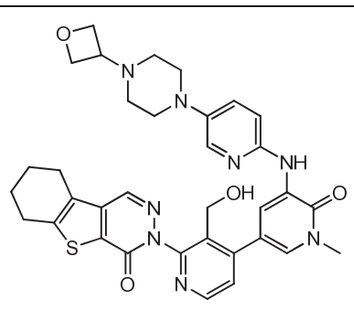
Tabla 1.

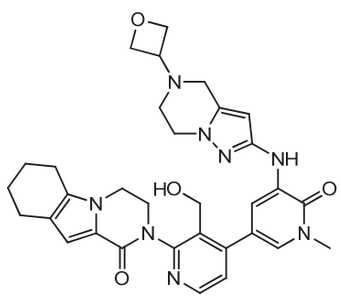
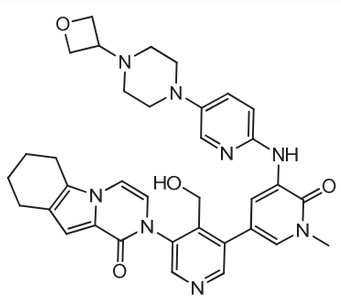
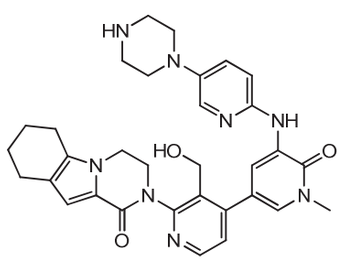
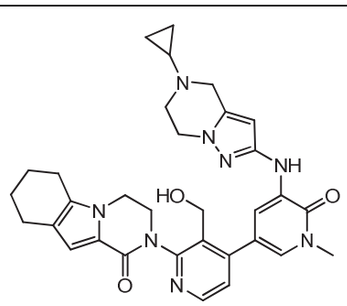
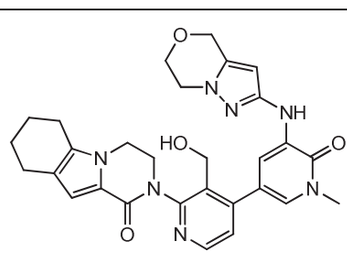
Nº	Estructura	Nombre IUPAC	Peso mol.	CI_{70} FACS Sangre Hu CD69 (□M)
101		2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	636,74	0,132
102		2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	594,71	0,132
103		2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	636,74	0,0776
104		2-(3-(Hidroximetil)-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	636,74	0,793

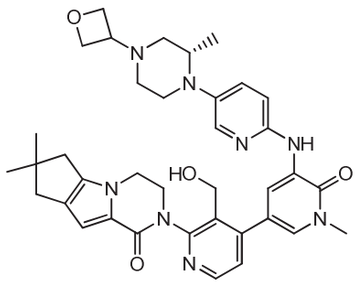
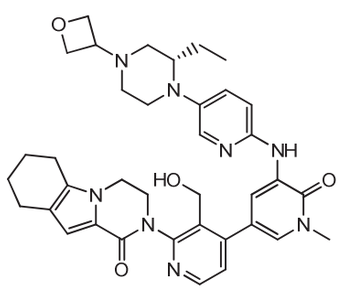
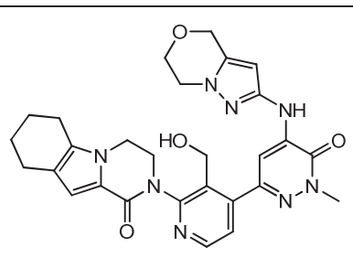
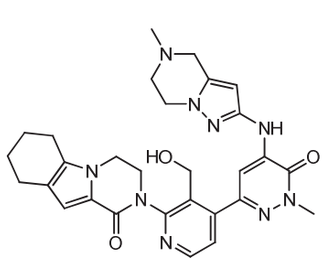
105		2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona	653,79	0,0654
106		6-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	667,82	0,0576
107		2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	650,77	0,0216
108		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	650,77	0,0319
109		6-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	667,82	0,0501

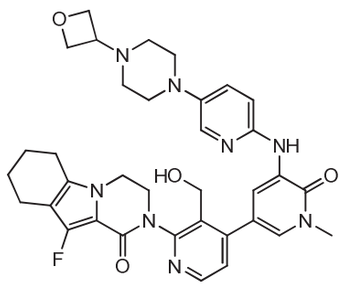
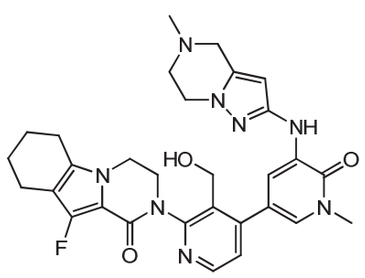
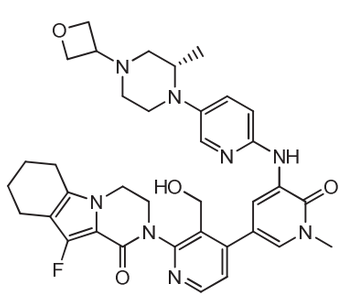
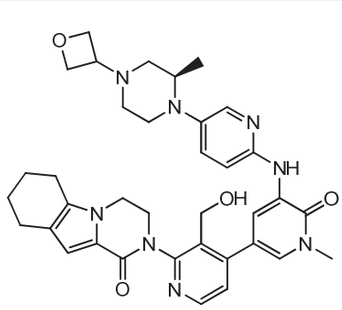
110		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	594,71	2,7
111		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	609,68	0,131
112		2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	636,74	0,492
113		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	554,64	0,0625
114		2-(4-{6-[4-((R)-1,4-Dimetil-3-oxo-piperazin-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-3-hidroximetil-piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	622,72	0,0802

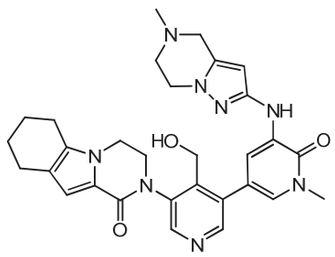
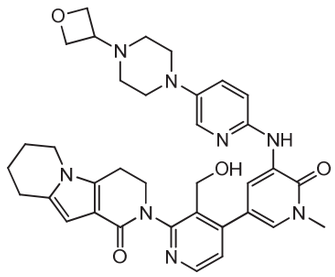
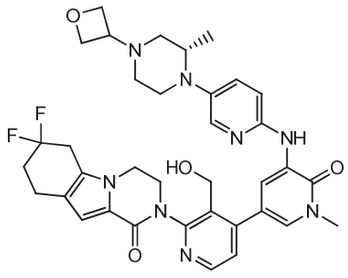
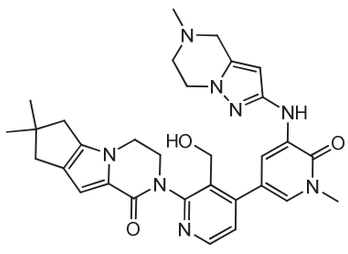
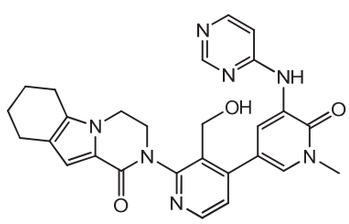
115		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	499,56	0,286
116		3-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	652,77	0,377
117		2-[3'-Hidroximetil-5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	574,65	0,396
118		2-[5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	525,60	0,608
119		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	650,77	0,0356

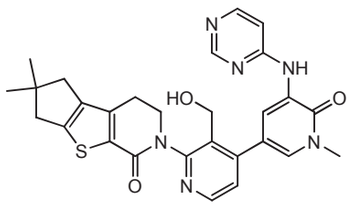
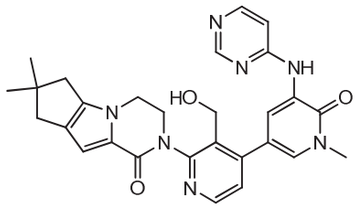
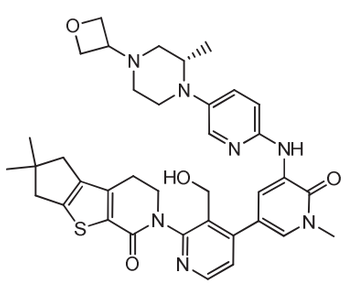
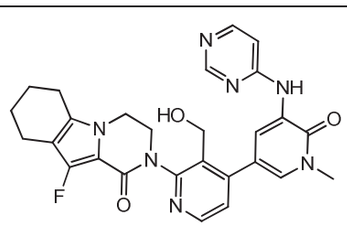
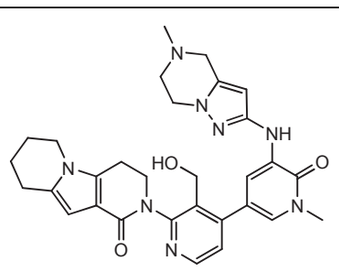
120		2-(3'-Hidroximetil-5-{5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	652,79	0,283
121		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	634,73	0,0323
122		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	664,80	0,0127
123		2-(5-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	624,73	0,0331
124		3-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	652,77	0,0362

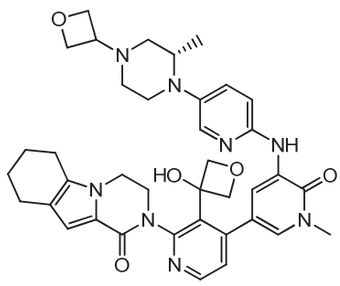
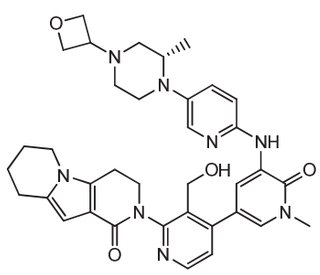
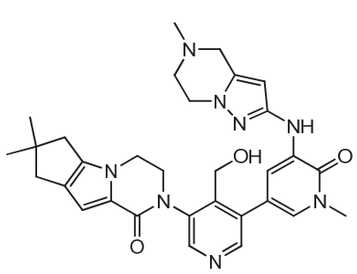
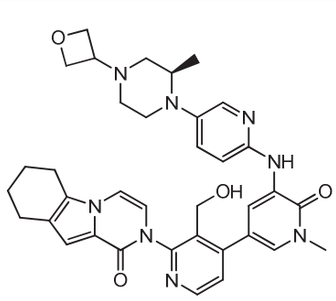
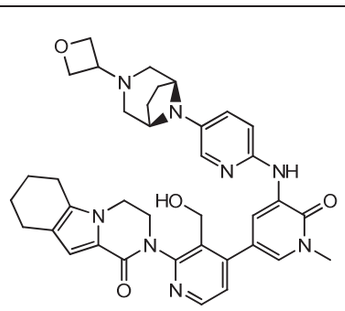
125		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	596,68	0,0873
126		2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	634,73	0,138
127		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	580,68	0,141
128		2-[5-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	580,68	0,0918
129		2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	541,60	0,0917

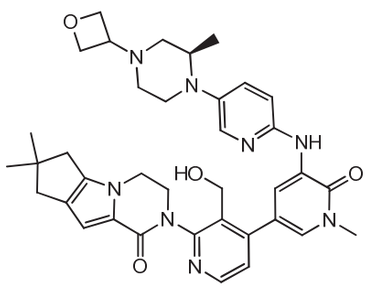
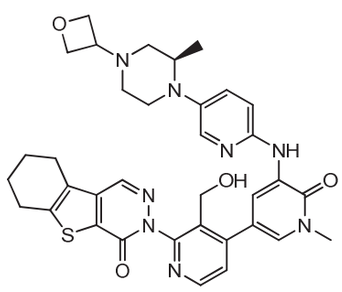
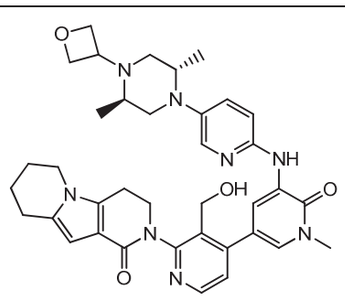
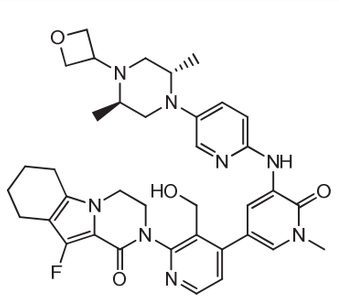
130		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	664,80	0,012
131		2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	664,80	0,0155
132		2-{4-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	542,59	0,263
133		2-{3-Hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	555,63	0,227

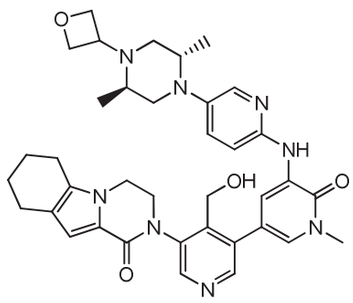
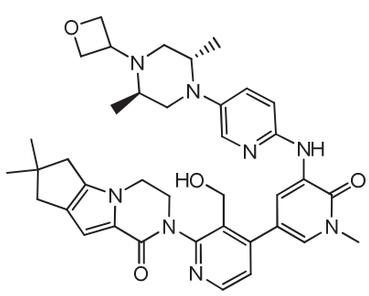
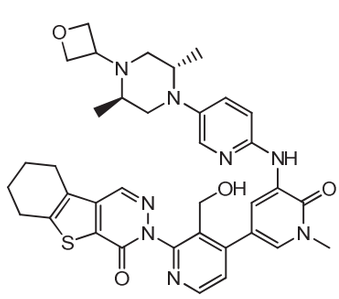
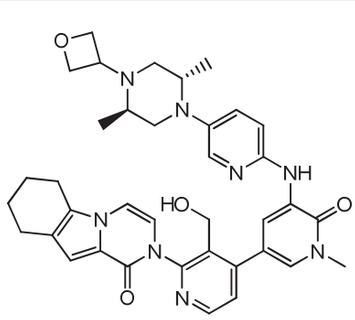
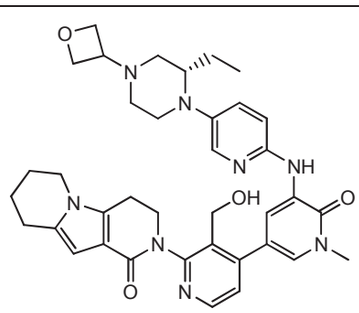
134		10-Fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	654,73	0,0944
135		10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	572,63	0,107
136		10-Fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	668,76	0,030
137		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	650,77	0,0646

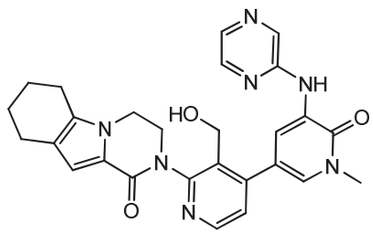
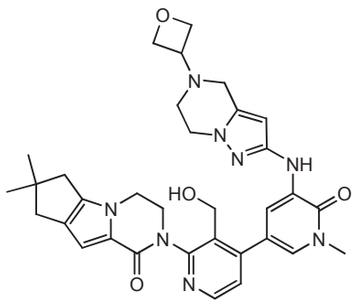
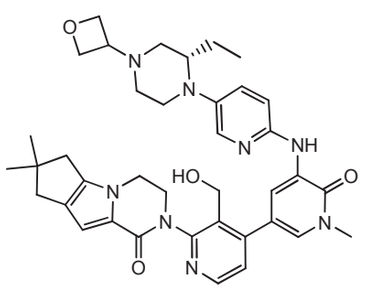
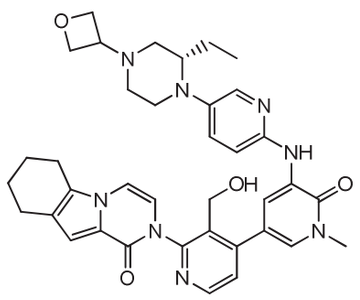
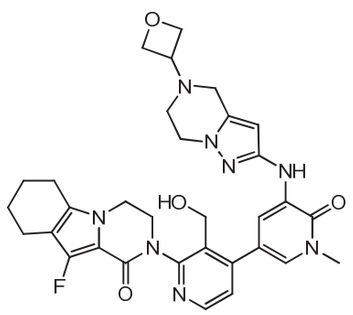
138		2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	554,64	0,353
139		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	636,74	0,326
140		7,7-Difluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	686,75	0,308
141		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	568,67	0,0266
142		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	497,55	2,1

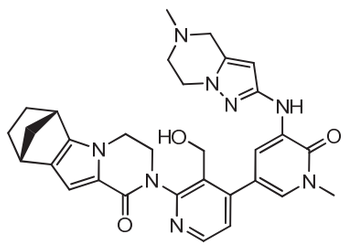
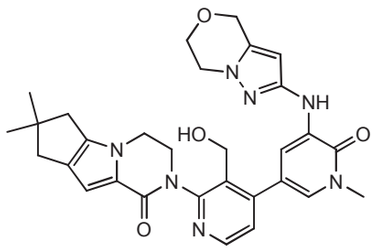
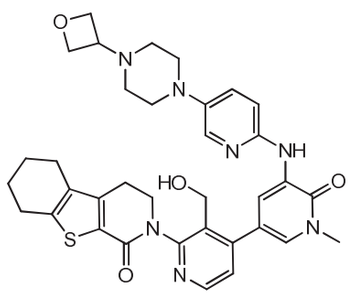
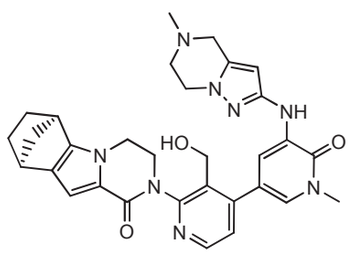
143		6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	528,63	0,0309
144		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	511,58	0,106
145		6-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	681,85	0,0147
146		10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	515,54	0,0856
147		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	554,64	0,32

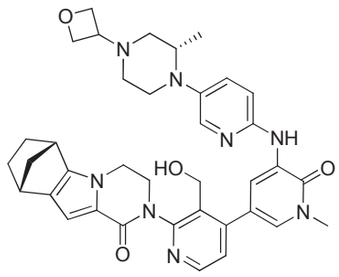
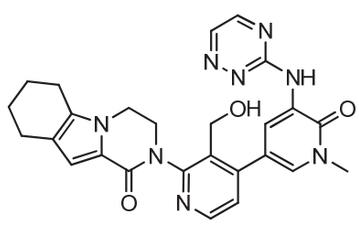
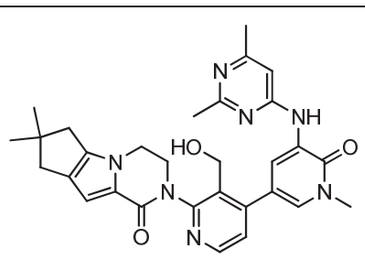
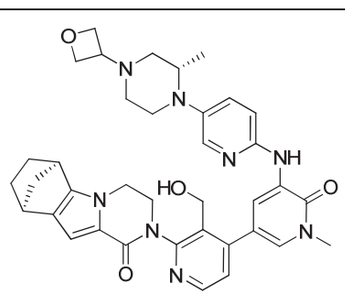
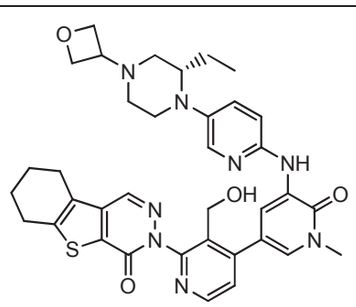
148		2-{3'-(3-Hidroxi-oxetan-3-il)-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	692,81	5
149		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	650,77	0,0454
150		2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	568,67	0,0316
151		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	648,75	0,0455
152		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	662,78	0,188

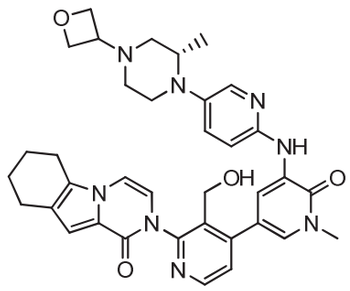
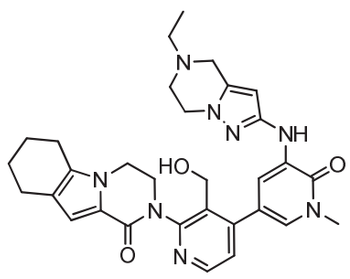
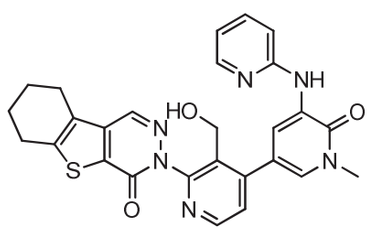
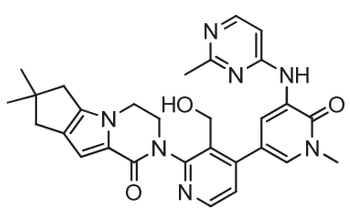
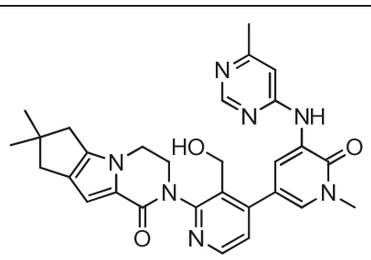
153		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	664,80	0,0238
154		3-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	666,79	0,0374
155		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	664,80	0,0454
156		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	682,79	0,0145

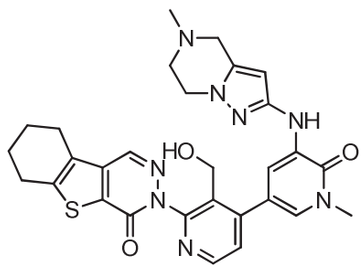
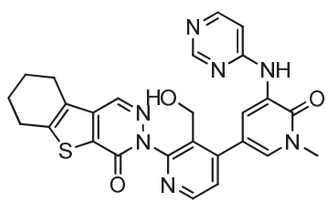
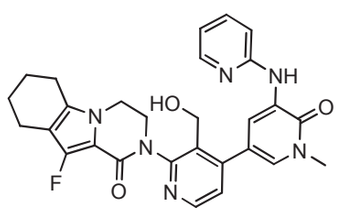
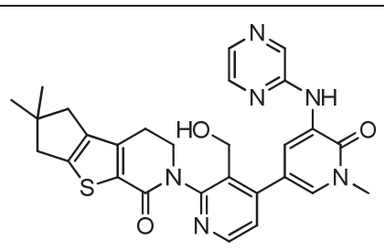
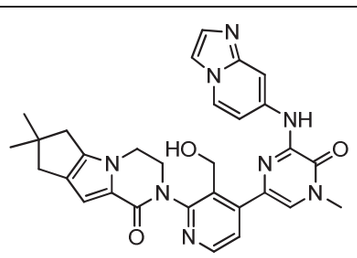
157		2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-4-hidroximetil-1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	664,80	0,0298
158		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	678,82	0,020
159		3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	680,82	0,082
160		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	662,78	0,0547
161		2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	664,80	0,064

162		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	497,55	0,434
163		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	610,71	0,0228
164		2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	678,82	0,029
165		2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	662,78	0,0417
166		10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	614,67	0,155

167		2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	566,65	0,119
168		2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	555,63	0,0635
169		2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona	653,79	0,206
170		2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	566,65	0,335

171		(1*S*,11*R*)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo [9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$] tetradeca-2(10),8-dien-7-ona	662,78	0,036
172		2-(4-(5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	498,54	5
173		2-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	539,63	1
174		(1*R*,11*S*)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo [9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$] tetradeca-2(10),8-dien-7-ona	662,78	0,101
175		3-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	680,82	0,0466

176		(S)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	648,75	0,0375
177		2-(4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	568,67	0,107
178		3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	512,58	1,1
179		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	525,60	0,209
180		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	525,60	0,245

181		3-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	570,67	0,144
182		3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	513,57	0,813
183		10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	514,55	0,906
184		6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	528,63	0,601
185		2-{3-Hidroximetil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	550,61	1,3

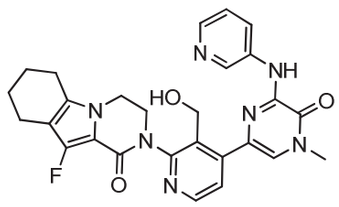
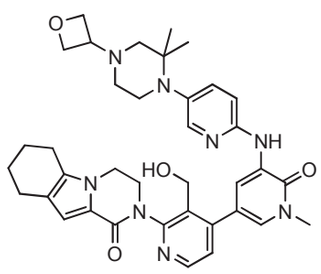
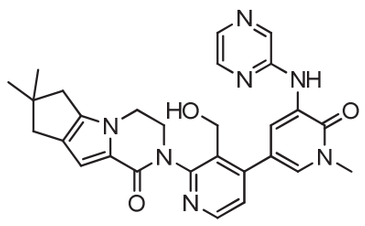
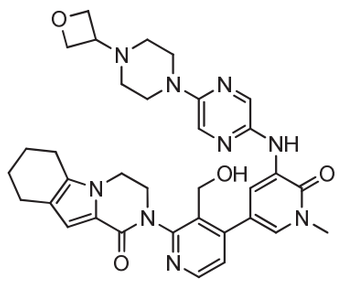
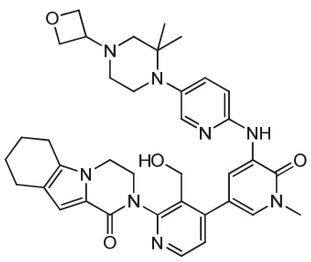
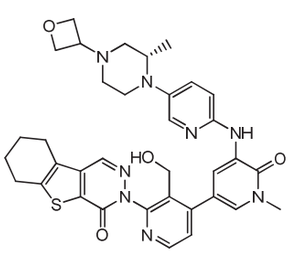
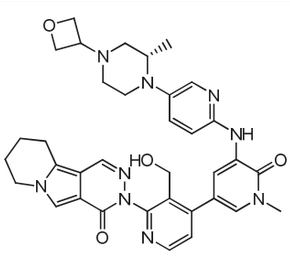
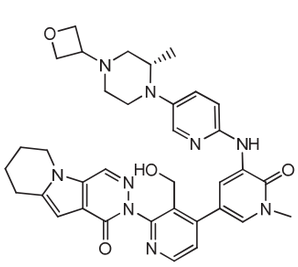
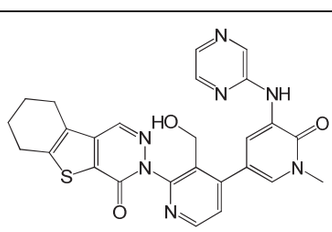
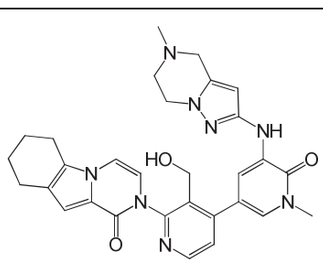
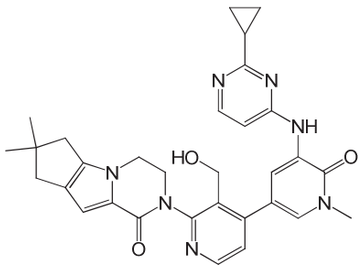
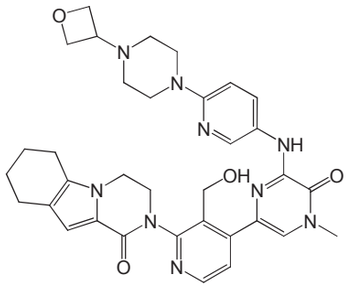
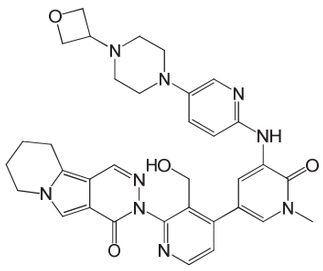
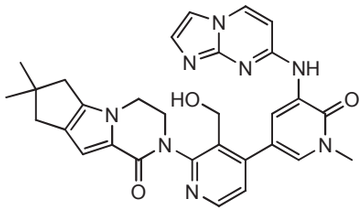
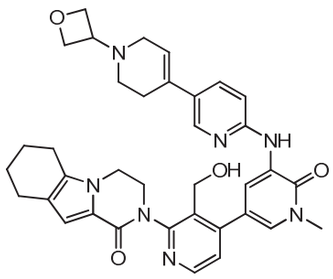
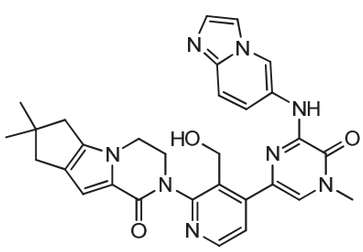
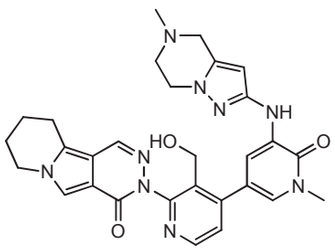
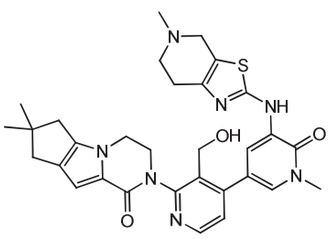
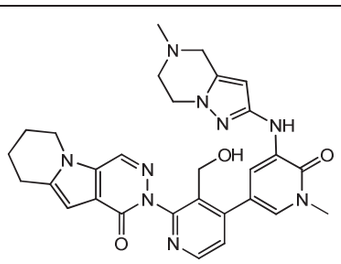
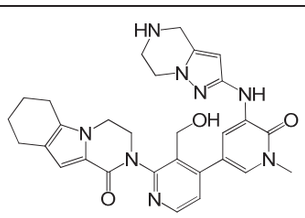
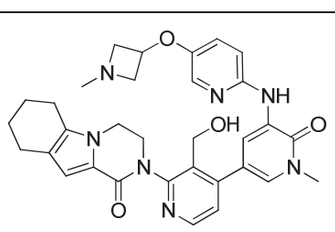
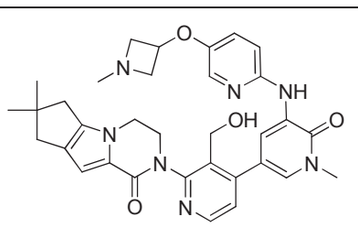
186		10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	515,54	1,6
187		2-(4-(5-(5-(2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	664,80	0,0451
188		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	511,57	0,601
189		2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	637,73	0,652

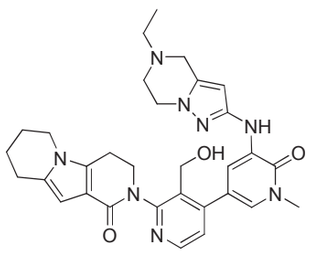
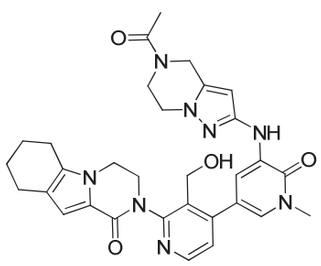
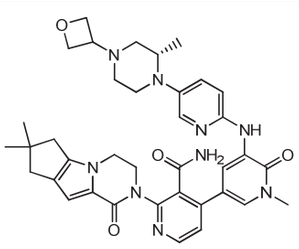
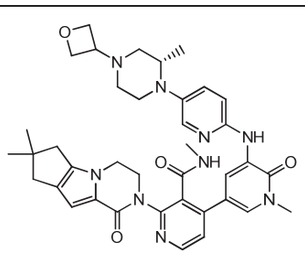
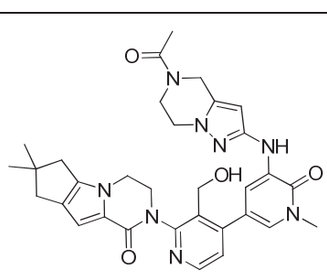
Tabla 2.

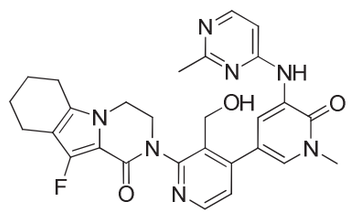
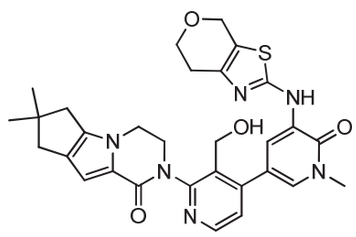
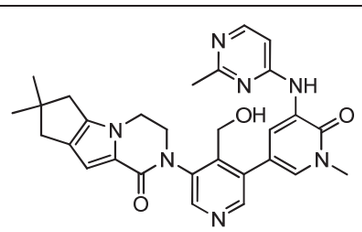
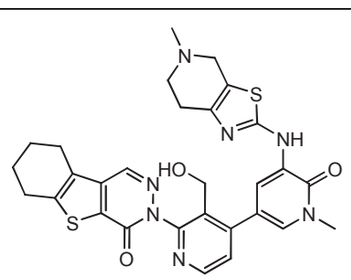
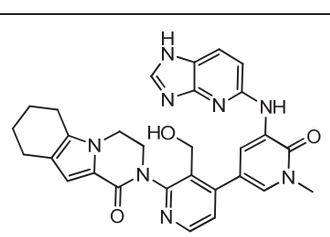
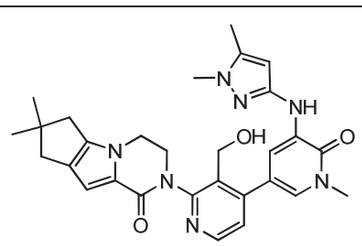
Nº	Estructura	Nombre IUPAC	FACS Sangre Hu CD69 (CI_{70})

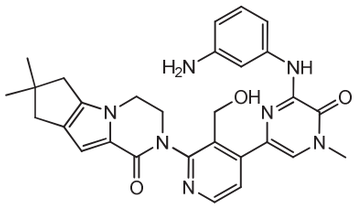
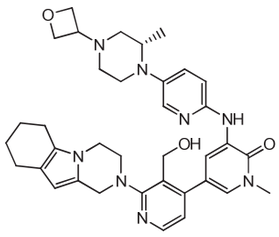
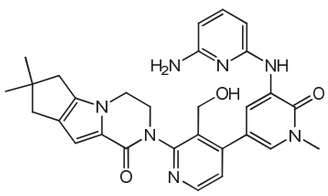
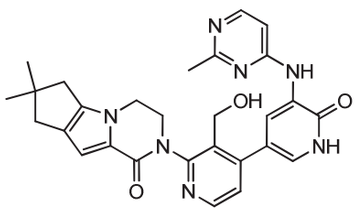
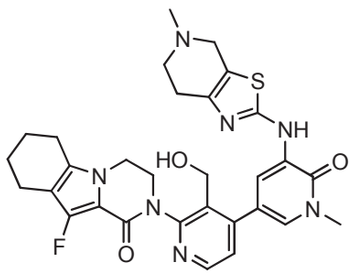
190		2-[4-[5-[[5-[2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,0704
191		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,0435
192		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona	1,1
193		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona	0,0995
194		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	1,2
195		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,101

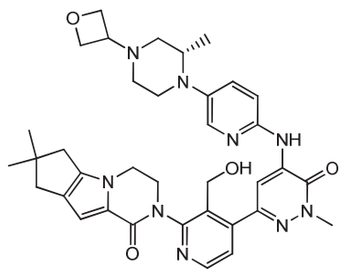
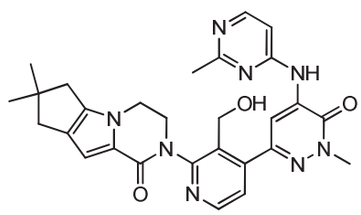
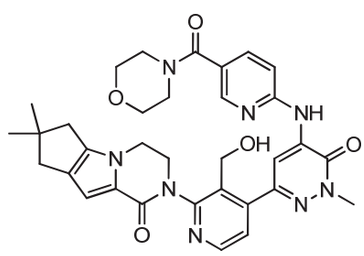
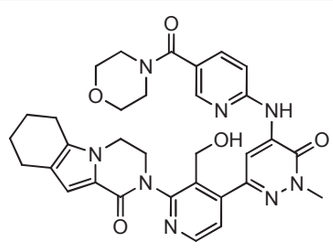
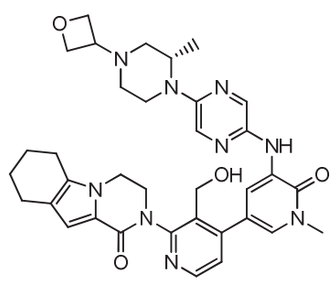
196		3-[4-[5-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,325
197		2-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	2,3
198		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona	6
199		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,934
200		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,636
201		3-[3-(Hidroximetil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	3,3

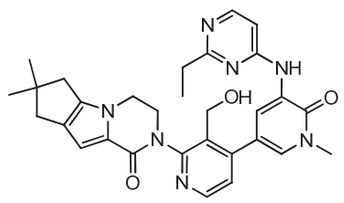
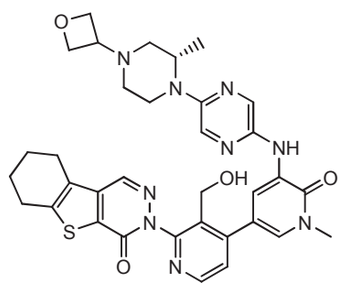
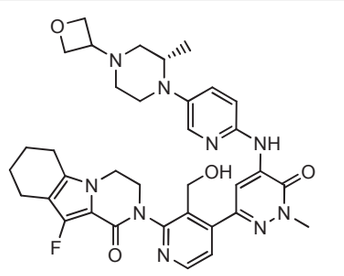
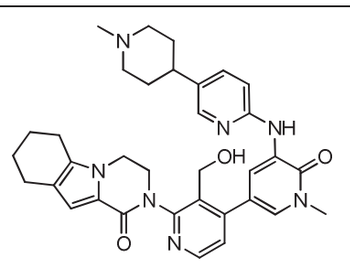
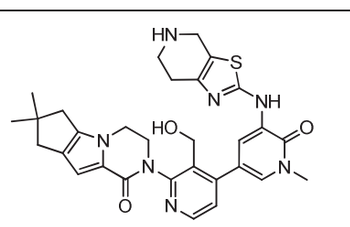
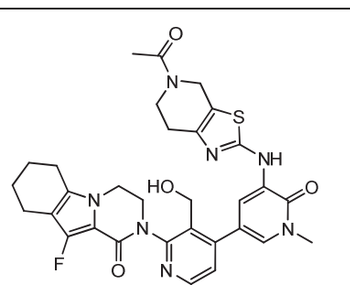
202		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona	7,3
203		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0605
204		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona	0,436
205		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,114
206		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,15
207		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0414

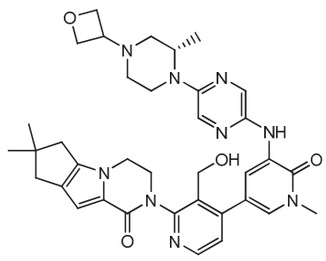
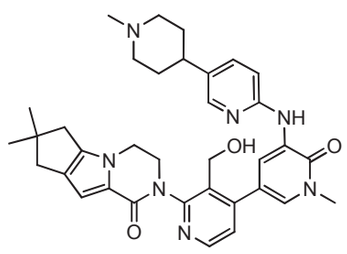
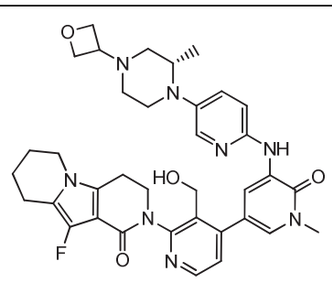
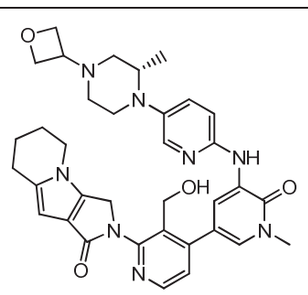
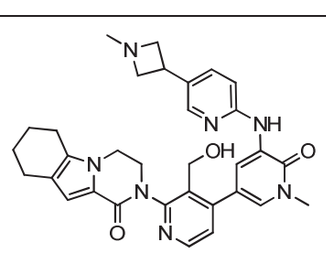
208		2-[4-[5-[(5-Etil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,58
209		2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,116
210		2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida	0,914
211		2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida	2,1
212		3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0152

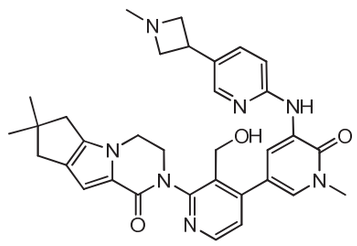
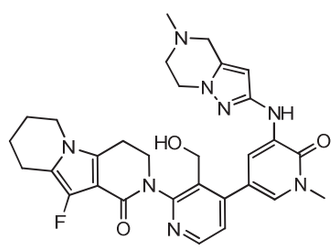
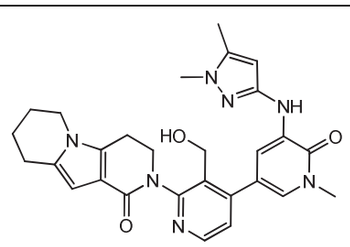
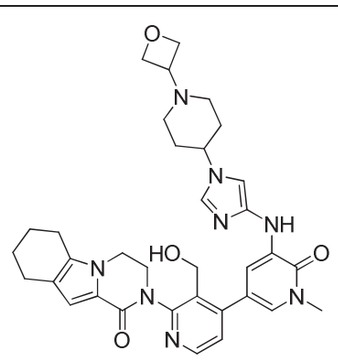
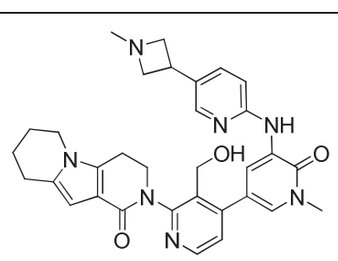
213		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,62
214		3-[4-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,124
215		3-[4-(Hidroximetil)-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,457
216		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,357
217		2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	2,9
218		3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0741

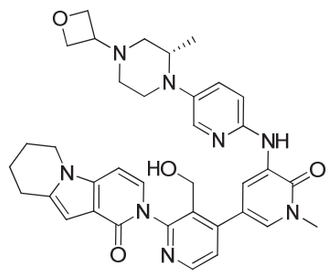
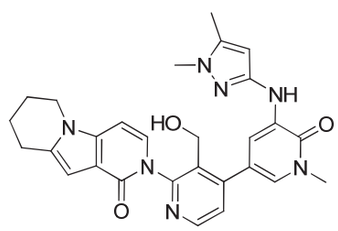
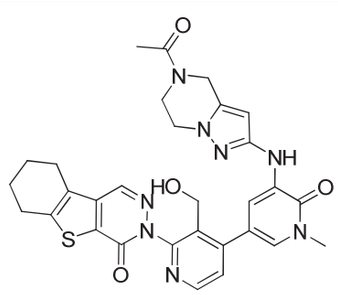
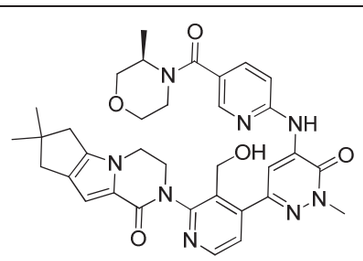
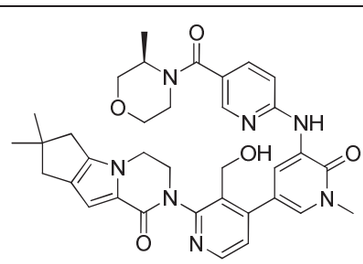
219		3-[4-[6-(3-Aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,204
220		5-[2-(3,4,6,7,8,9-Hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona	1,6
221		3-[4-[5-[(6-Amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,121
222		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,178
223		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,43

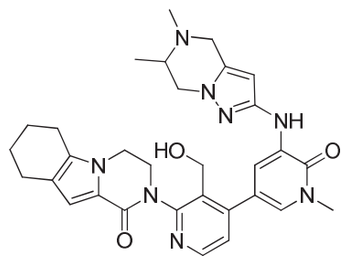
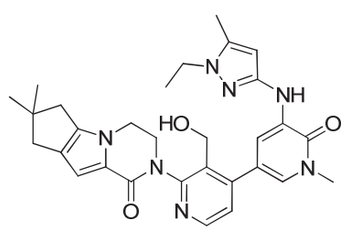
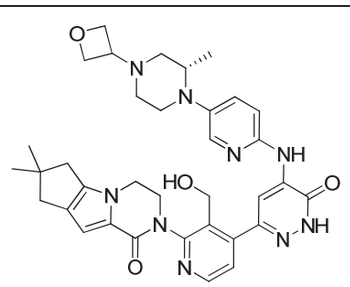
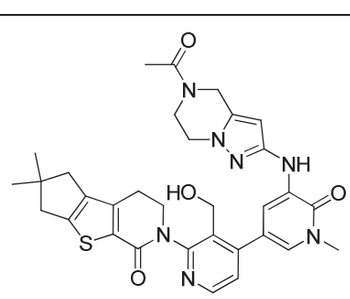
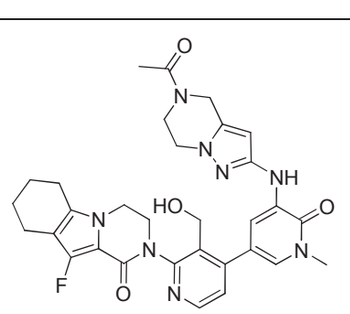
224		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0307
225		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,766
226		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,117
227		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,73
228		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,369

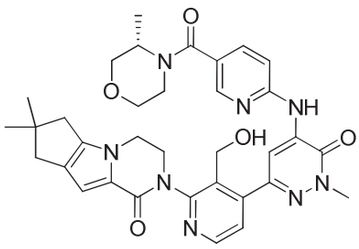
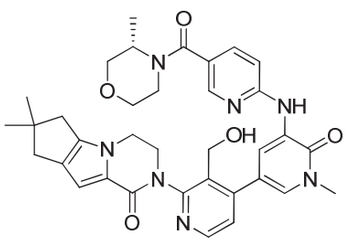
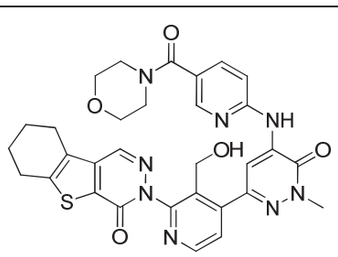
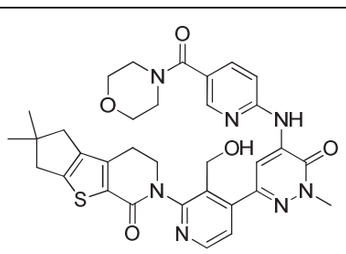
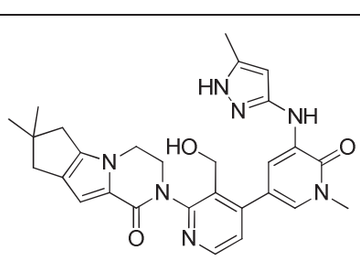
229		3-[4-[5-[(2-Etilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,583
230		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,179
231		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,0624
232		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,0518
233		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0657
234		2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,183

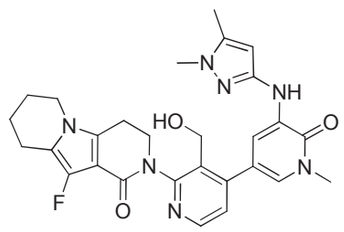
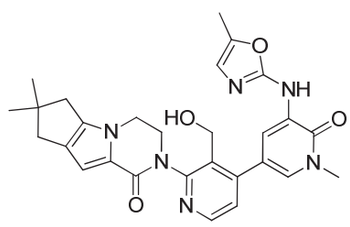
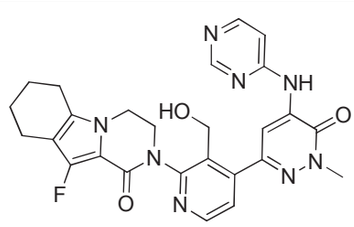
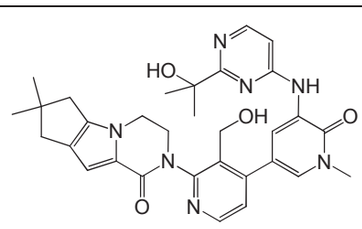
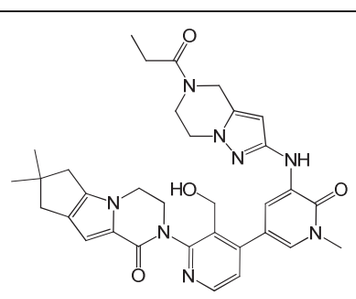
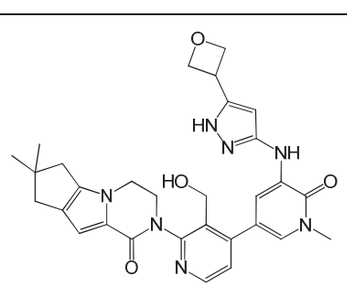
235		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,112
236		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0336
237		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,0461
238		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-3-ona	5
239		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,153

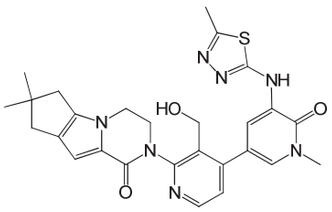
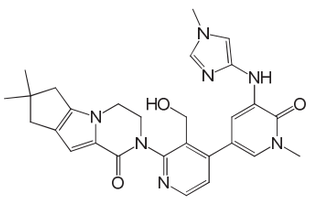
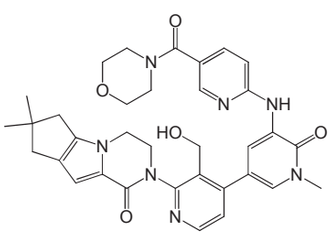
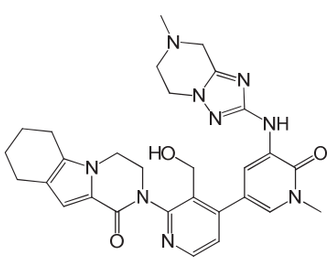
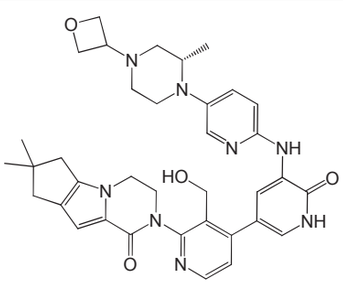
240		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0229
241		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,19
242		2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	1,2
243		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	2,8
244		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,138

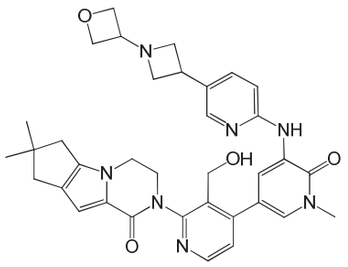
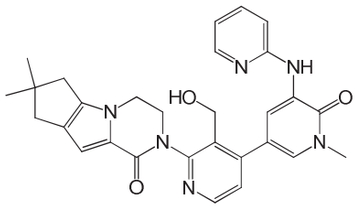
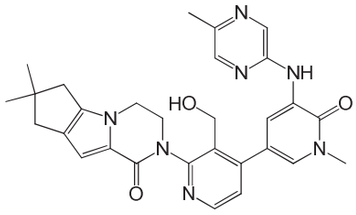
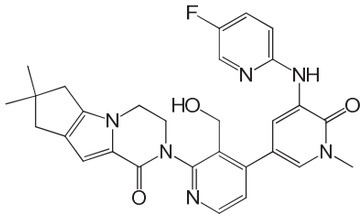
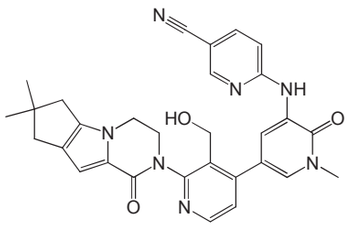
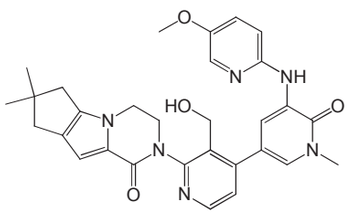
245		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,065
246		2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	1,7
247		3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,145
248		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0703
249		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0177

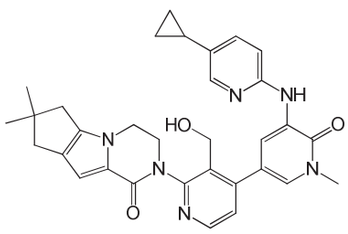
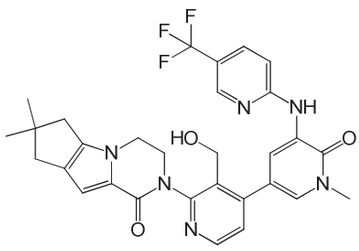
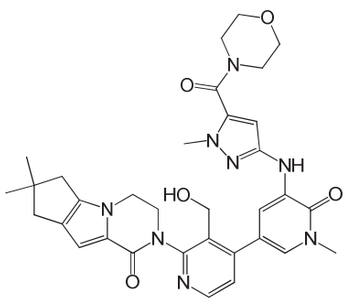
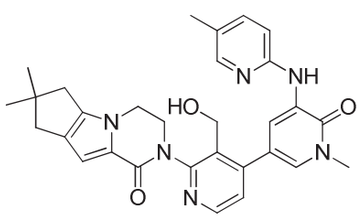
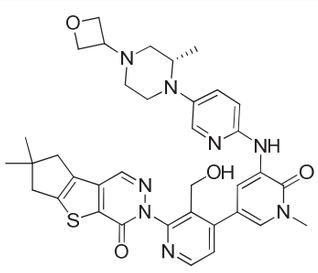
250		2-[4-[5-[(5,6-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,171
251			
252		3-[4-[5-[(1-Etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,252
253		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0164
254		3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,0373
255		2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,094

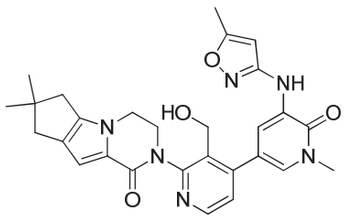
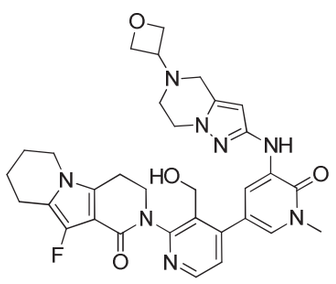
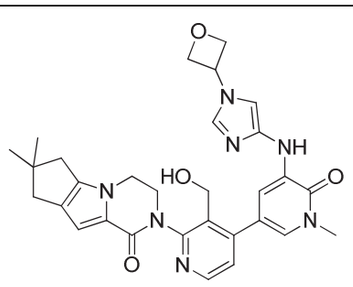
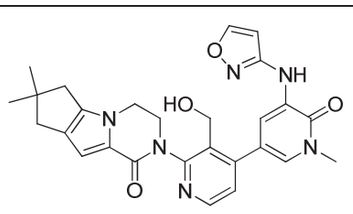
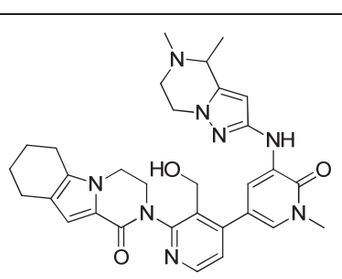
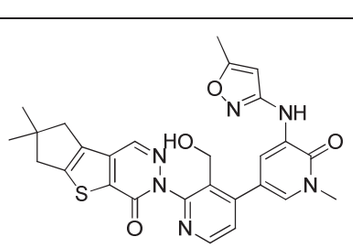
256		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,08
257		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0216
258		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,646
259		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,301
260		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0606

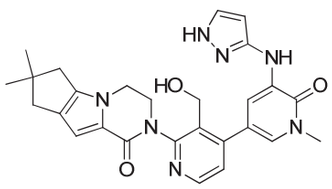
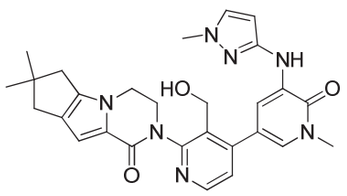
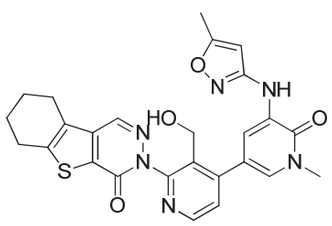
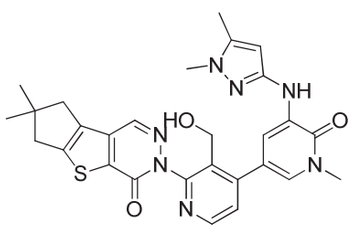
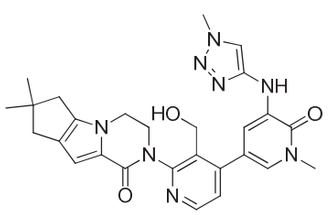
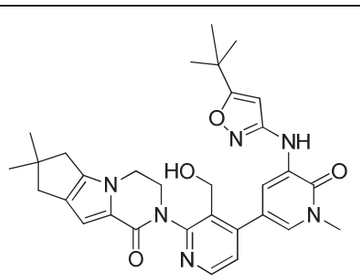
261		2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	2,9
262		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,577
263		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	2,2
264		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,653
265		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-propanoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0091
266		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0293

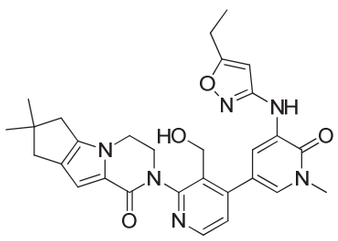
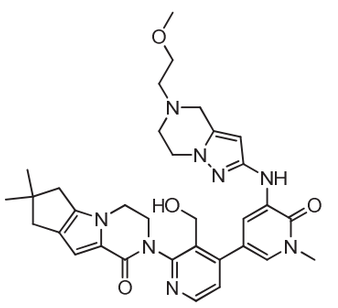
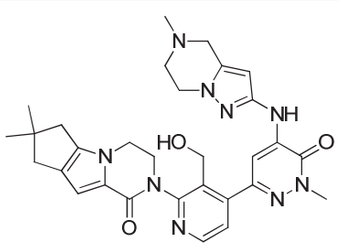
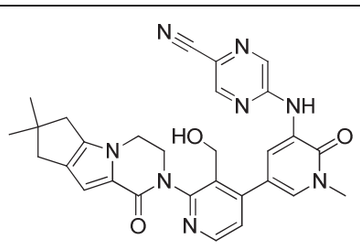
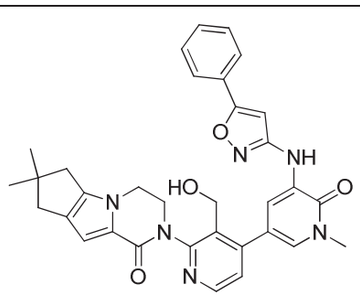
267		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,225
268		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,212
269		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0251
270		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	5,9
271		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0245

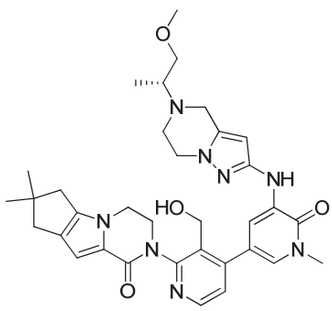
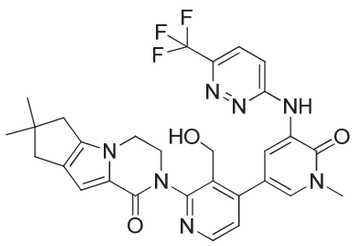
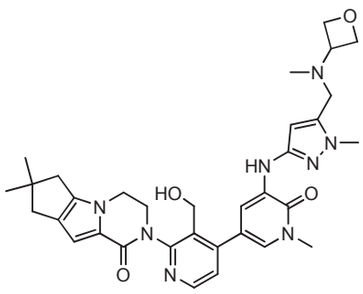
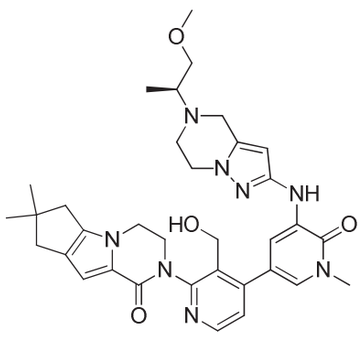
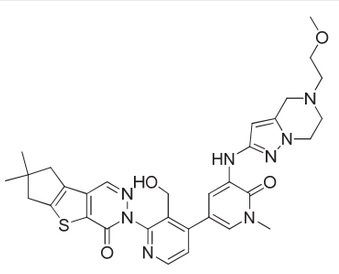
272		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,034
273		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,299
274		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,466
275		3-[4-[5-[(5-Fluoro-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,423
276		6-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridina-3-carbonitrilo	0,358
277		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(5-metoxi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,339

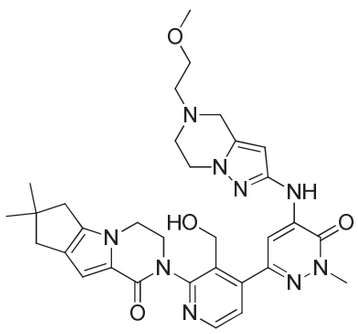
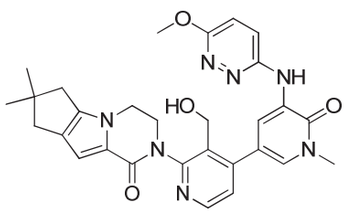
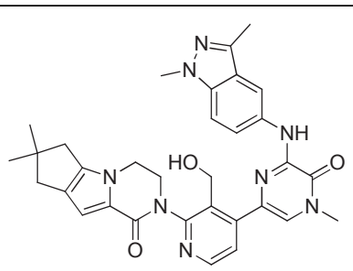
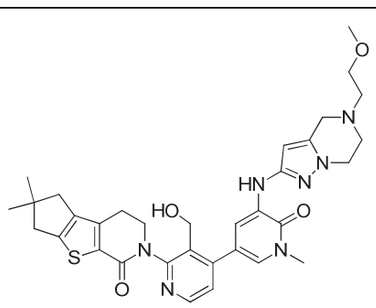
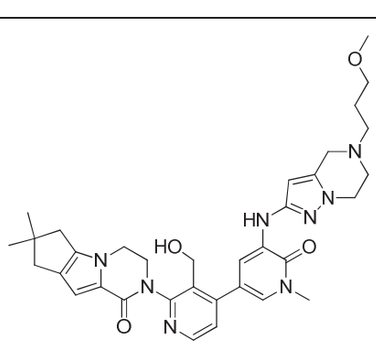
278		3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	3,2
279		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	2,1
280		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolina-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0141
281		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-2-piridil)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,718
282		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,0174

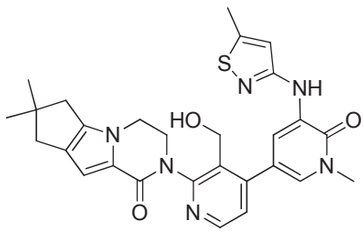
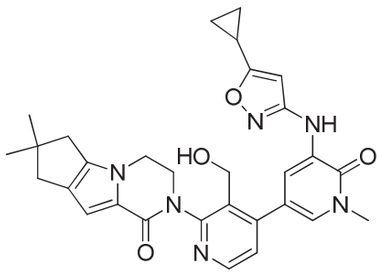
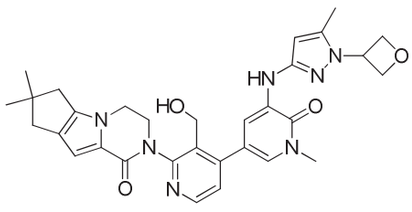
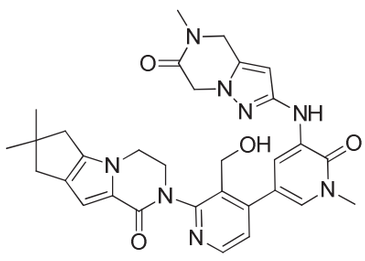
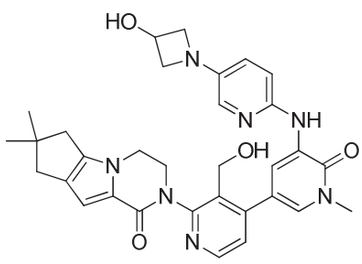
283		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,143
284		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,131
285		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,175
286		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,167
287		2-[4-[5-[(4,5-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,127
288		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,229

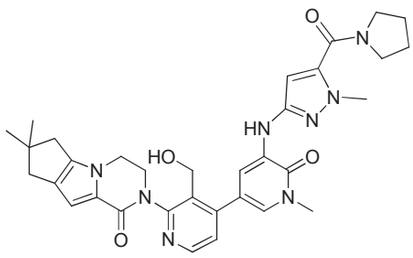
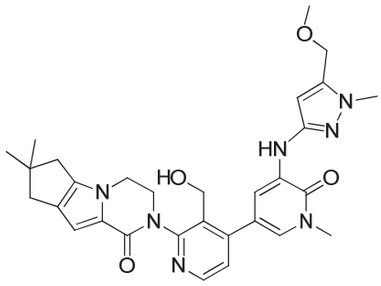
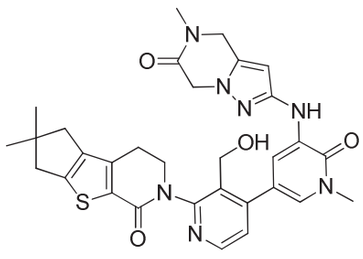
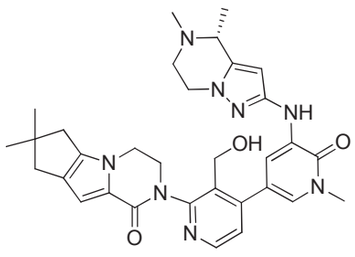
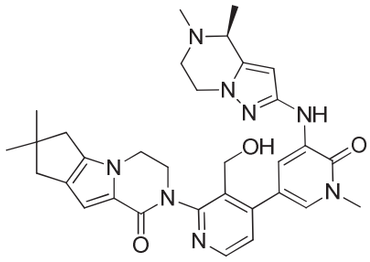
289		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,214
290		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,113
291		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,843
292		3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,118
293		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0691
294		3-[4-[5-[(5-terc-Butilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,276

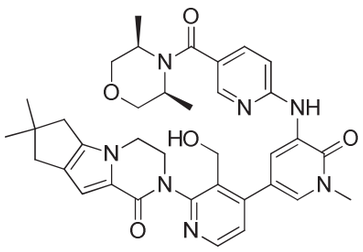
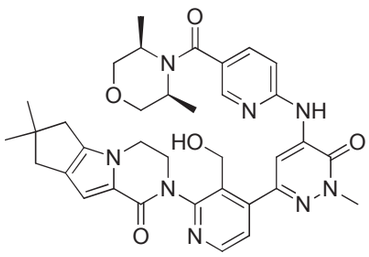
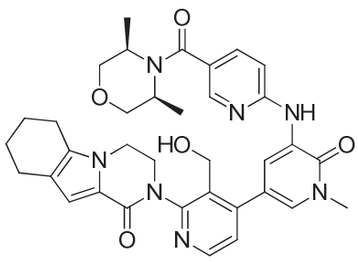
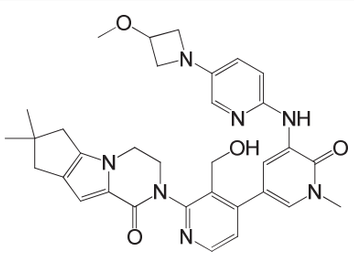
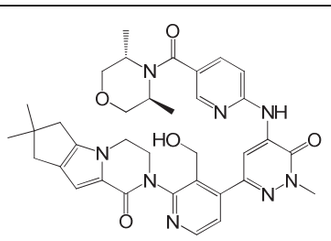
295		3-[4-[5-[(5-Etilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,134
296		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0193
297		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,14
298		5-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazina-2-carbonitrilo	0,869
299		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoxazol-3-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	2,1

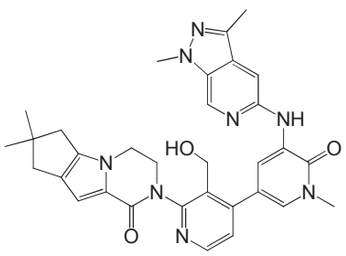
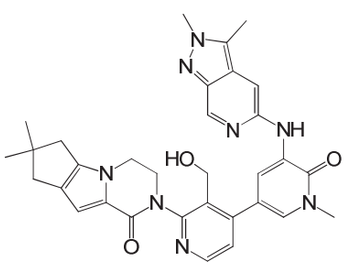
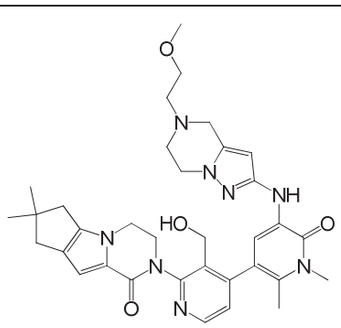
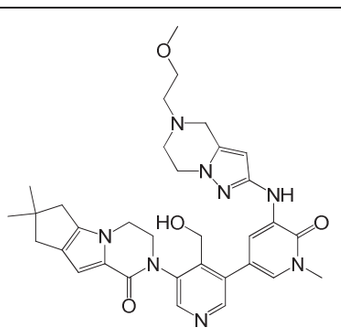
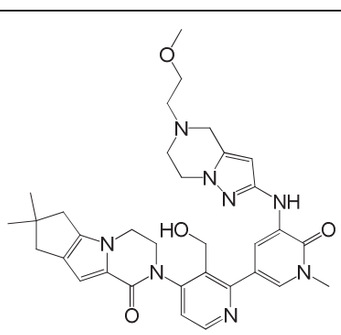
300		(R)-2-(3'-(Hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	0,024
301		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	1,3
302		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0228
303		(S)-2-(3'-(Hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	0,0179
304		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,04

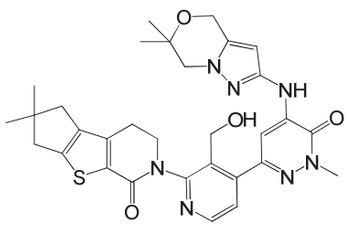
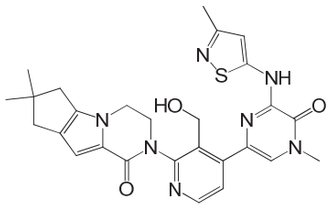
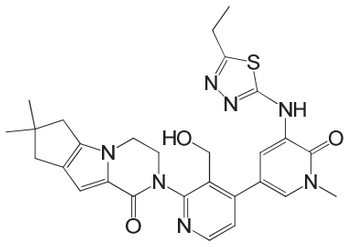
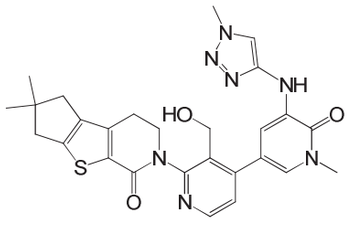
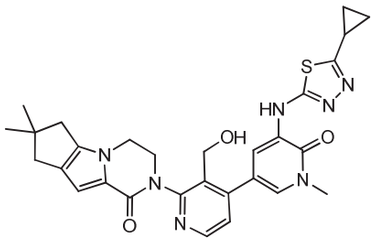
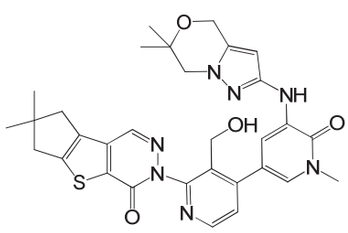
305		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0832
306		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,602
307		3-[4-[6-[(1,3-Dimetilindazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	
308		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,0546
309		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0398

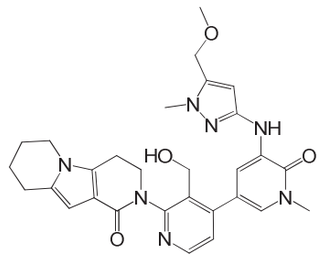
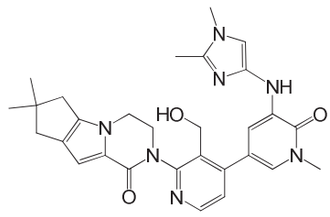
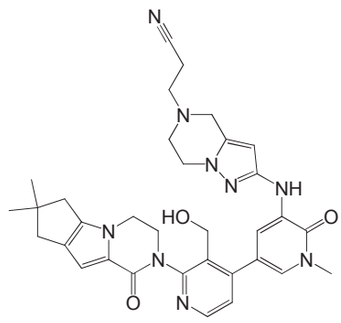
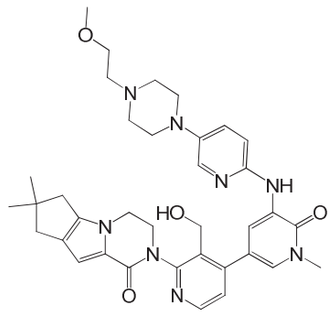
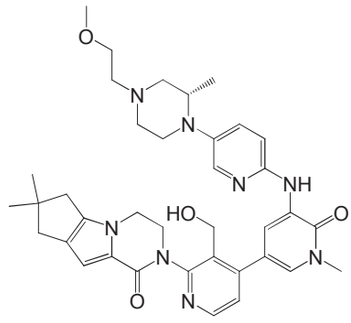
310		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisotiazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,119
311		3-[4-[5-[(5-Ciclopropilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,158
312		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	5,6
313		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0191
314		3-[4-[5-[[5-(3-Hidroxiazetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0446

315		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,015
316		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0202
317		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,0586
318		(R)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	0,108
319		(S)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	0,0167

320		3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0468
321		3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,112
322		2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,0796
323		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,279
324		3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0858

325		3-[4-[5-[(1,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	1,4
326		3-[4-[5-[(2,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	1,4
327		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	2,2
328		3-[4-(Hidroximetil)-5-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0124
329		3-[3-(Hidroximetil)-2-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,11

330		3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,235
331		3-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[(3-metilisotiazol-5-il)amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	
332		3-[4-[5-[(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0919
333		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,209
334		3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,193
335		3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,0528

336		2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,33
337		3-[4-[5-[(1,2-Dimetilimidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,613
338		3-[2-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo	0,0178
339		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0535
340		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0207

ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, parenteral (que

incluyen subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (que incluyen bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar mediante administración intralesional, que incluye perfusión o de otro modo poniendo en contacto el injerto con el inhibidor antes del transplante. Se observará que la ruta preferente puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación unitaria inyectable, tal como se detalla a continuación.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto de Fórmula I. Una dosis habitual puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto en particular. Además, en el régimen de dosificación y de administración pueden influir factores de toxicidad. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula, o comprimido se puede ingerir diariamente o menos frecuentemente durante un periodo de tiempo especificado. El régimen se puede repetir durante un número de ciclos de terapia.

MMÉTODOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención son útiles para tratar a un paciente humano o animal que padece una enfermedad o trastorno que surge del crecimiento, función o comportamiento celular anómalo asociado con la quinasa Btk tal como un trastorno inmune, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, un trastorno del metabolismo/endocrino o un trastorno neurológico, que se puede tratar de ese modo mediante un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente. Un paciente humano o animal que padece cáncer también se puede tratar con un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, la afección del paciente puede mejorar o evolucionar.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles para diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* de células de mamífero, organismos, o afecciones patológicas asociadas, tales como inflamación sistémica y local, enfermedades inmunoinflamatorias tales como artritis reumatoide, supresión inmune, rechazo al trasplante de órganos,

alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerodermia/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, y para efectos protectores de articulaciones en general.

Los métodos de la invención también incluyen el tratamiento de dichas enfermedades tales como enfermedades artríticas, tales como artritis reumatoide, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, espondilitis; enfermedad de Behcet; sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, y síndrome del choque tóxico; síndrome de lesión orgánica múltiple derivada de septicemia, traumatismo, o hemorragia; trastornos oftálmicos tales como conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, uveítis, y oftalmopatía asociada con tiroides; granuloma eosinofílico; trastornos pulmonares o respiratorios tales como asma, bronquitis crónica, rinitis alérgica, ARDS, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuritis, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía, bronquiectasias, y toxicidad pulmonar por oxígeno; lesión por reperfusión del miocardio, cerebro, o extremidades; fibrosis tal como fibrosis quística; formación de queloides o formación de tejido cicatricial; aterosclerosis; enfermedades autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico (LES), tiroiditis autoinmune, esclerosis múltiple, algunas formas de diabetes, y síndrome de Reynaud; y trastornos de rechazo a trasplantes tales como GVHD y rechazo a aloinjertos; glomerulonefritis crónica; enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad inflamatoria del intestino crónica (CIBD), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y enterocolitis necrotizante; dermatosis inflamatorias tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, psoriasis, o urticaria; fiebre y mialgias debidas a infección; trastornos inflamatorios del sistema nervioso central o periférico tales como meningitis, encefalitis, y lesión cerebral o de la médula espinal debido a traumatismos menores; síndrome de Sjögren; enfermedades que implican diapedesis de leucocitos; hepatitis alcohólica; neumonía bacteriana; enfermedades mediadas por complejo antígeno-anticuerpo; choque hipovolémico; diabetes mellitus de Tipo I; hipersensibilidad aguda y retardada; estados de enfermedad debidos a discrasia leucocitaria y metástasis; lesión térmica; síndromes asociados a transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citoquinas.

Los métodos de la invención también incluyen el tratamiento de cáncer seleccionado entre mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón,

hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin, leucemia, bronquio, tiroides, hígado y conducto biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, riñón y pelvis renal, vejiga urinaria, cuerpo uterino, cuello uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia linfoide crónica (LLC), leucemia mieloide, cavidad oral y faringe, linfoma no Hodgkin, melanoma, y adenoma velloso del colon.

Los métodos de la invención pueden tener utilidad en el tratamiento de sujetos que están o que se pueden someter a lesión por reperfusión, es decir, lesión que resulta de situaciones en las que un tejido o un órgano experimenta un periodo de isquemia o seguido de reperfusion. El término "isquemia" se refiere a anemia tisular localizada debido a la obstrucción de la entrada de sangre arterial. La isquemia transitoria seguida de reperfusión da como resultado característicamente la activación de neutrófilos y la transmigración a través del endotelio de los vasos sanguíneos en el área afectada. La acumulación de neutrófilos activados da a su vez como resultado la generación de metabolitos reactivos al oxígeno, que dañan componentes del tejido órgano implicado. Este fenómeno de "lesión por reperfusión" se asocia comúnmente con afecciones tales como apoplejía vascular (que incluyen isquemia global y focal), choque hemorrágico, isquemia o infarto de miocardio, trasplante de órganos, y vasoespasmo cerebral. A modo de ilustración, la lesión por reperfusión se produce en la terminación de los procedimientos de revascularización cardiaca o durante el paro cardíaco cuando el corazón, una vez que se evita que reciba sangre, comienza a reperfundir. Se espera que la inhibición de la actividad de Btk pueda dar como resultado cantidades reducidas de lesión por reperfusión en dichas situaciones.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Con el fin de usar un compuesto de la presente invención para el tratamiento terapéutico de mamíferos que incluyen seres humanos, este se formula normalmente, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una formulación habitual se prepara por mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los expertos en la materia conocen bien vehículos, diluyentes y excipientes adecuados e incluyen materiales tales como

carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y fines para los que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes que los expertos en la materia reconocen como seguros (GRAS) para su administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y las mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes de estabilización, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, sustancias de deslizamiento, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la masa de sustancia farmacológica (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes que se han descrito anteriormente. El compuesto de la presente invención por lo general se formula en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación del fármaco fácilmente controlable y para permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) para su aplicación se puede envasar en una diversidad de formas dependiendo del método usado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un envase que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos en la materia conocen bien los envases adecuados e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal, y similares. El envase también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación a evitar el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, se tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del envase. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar para diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que tiene el grado de pureza deseado se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. La formulación se puede realizar por mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso y de la concentración del compuesto en particular, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada.

El compuesto se puede almacenar habitualmente en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, horarios, curso, vehículos y ruta de administración, coherentes con la buena práctica médica. Factores a tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno que se está tratando en particular, el mamífero que se está tratando en particular, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el programa de administración, y otros factores conocidos por los expertos en medicina. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar se regirá por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para mejorar, o tratar el trastorno hiperproliferativo.

Como una propuesta general, la cantidad inicial farmacéuticamente eficaz del inhibidor administrado por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, es decir, de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo inicial habitual del compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables son no tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como

albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármaco coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se desvelan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de Fórmula I. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol de vinilo)), polilactidas (Patente de Estados Unidos Nº 3773919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etileno-vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables formadas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para las rutas de administración que se detallan en el presente documento. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Generalmente se encuentran técnicas y formulaciones en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de un compuesto de Fórmula I adecuadas para administración oral se pueden preparar como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula I. Los comprimidos formados por compresión se pueden preparar al comprimir el principio activo en una máquina adecuada en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar al moldear en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o ranurar opcionalmente y se formulan opcionalmente con el fin de proporcionar liberación lenta o controlada del principio activo del mismo. Se pueden preparar para uso oral comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Se pueden preparar formulaciones de compuestos de Fórmula I destinadas para uso oral de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación agradable al paladar. Los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o se pueden revestir mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material para retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Para el tratamiento de los ojos o de otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el principio o principios activos en una cantidad, por ejemplo, de un 0,075 a un 20 % en p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos se pueden usar con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de

aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y las mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados. La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención se puede constituir a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, esta comprende de forma deseable una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizador. Además, es preferente incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante o estabilizantes constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Emulsionantes y estabilizantes de la emulsión adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de compuestos de Fórmula I contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o de humectación tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de Fórmula I pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica

conocida usando los agentes de dispersión o de humectación adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o se puede preparar como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden usar convencionalmente aceites fijos estériles como un medio disolvente o de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar del mismo modo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir con una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración en particular. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades para administración que se pueden medir fácilmente. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 □g del principio activo por mililitro de solución para que se pueda producir una infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas de inyección estéril que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente en dichas formulaciones preferentemente en una concentración de aproximadamente un 0,5 a un 20 % p/p, por ejemplo de aproximadamente un 0,5 a un 10 % p/p, por ejemplo aproximadamente un 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma

arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos micrométricos tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través del conducto nasal o mediante inhalación a través de la boca con el fin de alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta el momento en el tratamiento o profilaxis de trastornos como se describe a continuación.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen, además del principio activo, vehículos tales como los que se sabe que son apropiados en la técnica.

Las formulaciones se pueden envasar en envases de una sola dosis o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en condiciones de liofilización (liofilizado) que solo requieren la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para inyección inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo que se ha descrito anteriormente. Formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o subdosis diaria individual, tal como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, del principio activo.

La invención también proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo tal como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario del mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otro modo son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, por vía oral o mediante cualquier otra ruta deseada.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de Fórmula I se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se describe en el presente documento, tal como inflamación o un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En determinadas realizaciones, se combina un compuesto de Fórmula I en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto terapéutico adicional que tiene propiedades antiinflamatorias o antihiperproliferativas o que es útil para el tratamiento de una inflamación, trastorno de respuesta inmune, o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El agente terapéutico adicional puede ser un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un agente quimioterapeútico, un potenciador de la apoptosis, un factor neurotrópico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar enfermedades hepáticas, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos de la sangre, un agente para tratar diabetes, y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia. El segundo agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio AINE. El segundo agente terapéutico puede ser un agente quimioterapeútico. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación tiene preferentemente actividades complementarias con el compuesto de Fórmula I de modo que estos no se deberían ver afectados adversamente entre sí. Dichos compuestos están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para el fin pretendido. En una realización, una composición de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente terapéutico tal como un AINE.

La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye coadministración, usando formulaciones separadas o una sola formulación farmacéutica, y administración consecutiva en cualquier orden, en la que preferentemente existe un periodo de tiempo mientras que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados mencionados anteriormente son las que se usan en la actualidad y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos terapéuticos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y resultar "sinérgica", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos usados en conjunto es

mayor que la suma de los efectos que resulta del uso de los compuestos separadamente. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se co-formulan y administran o reparten simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria, combinada; (2) se administran mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante cualquier otro régimen. Cuando se administran en terapia de alternancia, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se reparten secuencialmente, por ejemplo, mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran en conjunto dosis eficaces de dos o más principios activos.

En una realización de terapia en particular, se puede combinar un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros agentes terapéuticos, hormonales o anticuerpos tales como los que se describen en el presente documento, así como combinar con terapia quirúrgica y radioterapia. Por lo tanto, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro método de tratamiento frente al cáncer. Las cantidades del compuesto o de los compuestos de Fórmula I y del otro u otros agentes terapéuticos farmacéuticamente activos y la elección de los tiempos oportunos de administración se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

METABOLITOS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Además, dentro del alcance de la presente invención se encuentran los productos metabólicos *in vivo* de la Fórmula I que se describen en el presente documento. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por lo tanto, la invención incluye metabolitos de compuestos de Fórmula I, que incluyen compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Por lo general, los productos de metabolitos se identifican mediante la preparación de un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^{3}H) de un compuesto de la invención, su administración por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya,

mono, o al hombre, permitiendo un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (por lo general de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislamiento de sus productos de conversión a partir de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan de una forma convencional, por ejemplo, por análisis de MS, LC/MS o RMN. En general, el análisis del metabolito se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos de metabolito, siempre y cuando no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se han descrito anteriormente. En una realización, el kit comprende un envase que comprende a un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender adicionalmente una etiqueta o un prospecto en el envase o asociado al mismo. El término "prospecto" se usa para hacer referencia a instrucciones que se incluyen habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias con respecto al uso de dichos productos terapéuticos. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envases de tipo blíster, etc. El envase se puede formar a partir de una diversidad de materiales tales como vidrio o plástico. El envase puede contener un compuesto de Fórmula I o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón que se puede perforar mediante una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de Fórmula I. La etiqueta o el prospecto indica que la composición se usa para tratar la afección de elección, tal como cáncer. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente a tratar es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardiaca, dolor, migraña o una enfermedad o suceso neurotraumático. En una realización, la etiqueta o los prospectos indican que la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se puede usar para tratar un trastorno que resulta del crecimiento celular anómalo. La etiqueta o el prospecto también puede indicar que la composición se puede usar para

tratar otros trastornos. Como alternativa, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender adicionalmente un segundo envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además, puede incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

Además, el kit puede comprender instrucciones para la administración del compuesto de Fórmula I y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de Fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y la segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad de las mismas.

En otra realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de Fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye preferentemente un número de dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es un "envase de tipo blíster". Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas farmacéuticas de dosificación unitaria. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda de memoria, por ejemplo en forma de números, letras, u otras marcas o con inserto de calendario, designando los días en el programa de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

De acuerdo con una realización, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de Fórmula I contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. Como alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además pueden incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

En ciertas otras realizaciones en las que el kit comprende una composición de Fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un envase para que contenga las composiciones separadas tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido aunque, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un solo envase, sin dividir. Por lo general, el kit

comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico prescriptor desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de Fórmula I se pueden sintetizar mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento, y aquellos para otros heterociclos descritos en: Comprehensive Heterociclic Chemistry II, Editores Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo Volumen 3; Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990), cada una de las cuales se incorpora expresamente por referencia. Los materiales de partida están disponibles generalmente en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, se preparan mediante métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein).

Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos de Fórmula I y los reactivos y compuestos intermedios necesarios se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, los que se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P. G .M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons (1999); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1995) y ediciones posteriores de la misma.

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Se pueden preparar bibliotecas de compuestos de Fórmula I mediante un enfoque combinatorio de "división y mezcla" o mediante síntesis múltiples en paralelo usando química en fase de solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las Figuras y los Ejemplos proporcionan métodos ejemplares para preparar compuestos de Fórmula I. Los expertos en la materia entenderán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos Fórmula I. Aunque en las Figuras y los Ejemplos se representan y discuten materiales de partida y reactivos específicos, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, se pueden modificar adicionalmente muchos de los compuestos ejemplares preparados mediante los métodos descritos a la luz de la presente divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

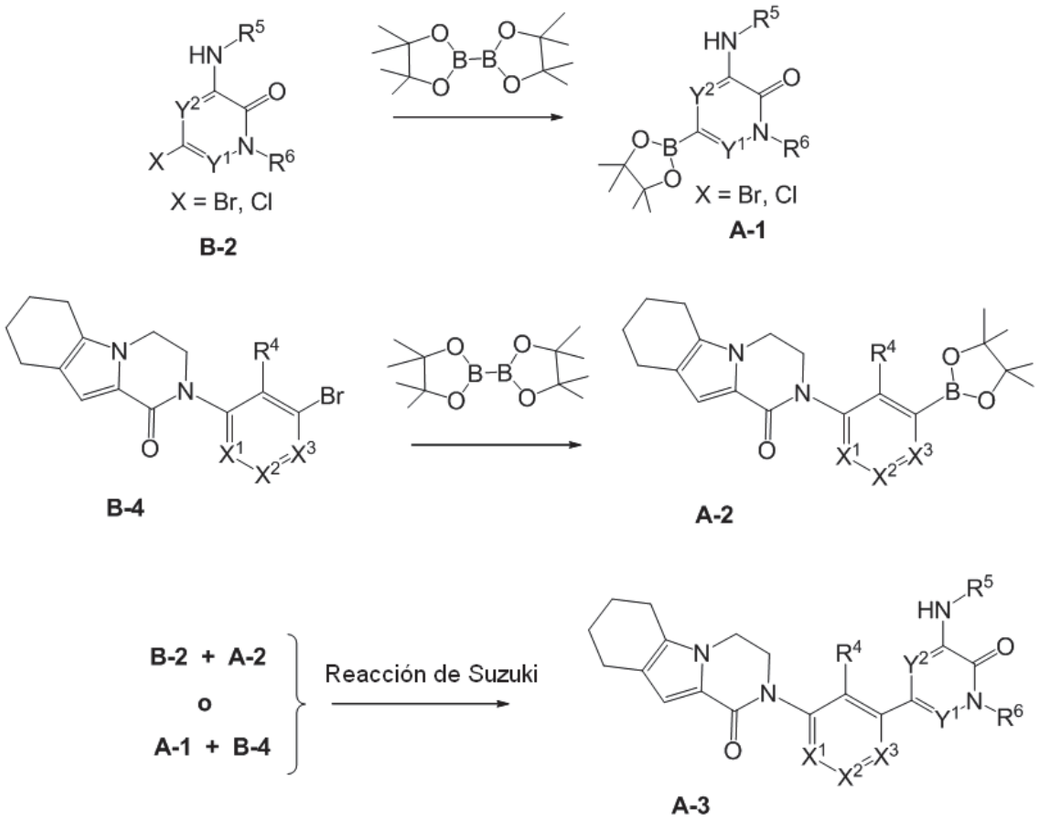
En la preparación de los compuestos de Fórmulas I, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad aislada (por ejemplo, una amina primaria o secundaria) de los compuestos intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad aislada y de las condiciones de los métodos de preparación. Grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de protección se determina fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Se pueden encontrar procedimientos experimentales, compuestos intermedios y reactivos útiles para la preparación de compuestos de Fórmula I en el documento de Patente de Estados Unidos con Nº de serie 13/102720, “PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE”, presentado el 6 de mayo del 2011, que se incorpora por referencia en su totalidad.

Las Figuras 1-24 describen la síntesis de realizaciones ejemplares de los compuestos de Fórmula I **101**-**124**, descritos con mayor detalle en los Ejemplos 101-124, y pueden ser útiles para la preparación de otros compuestos de Fórmula I.

PROCEDIMIENTOS PREPARATIVOS GENERALES

Procedimiento general: acoplamiento de Suzuki.



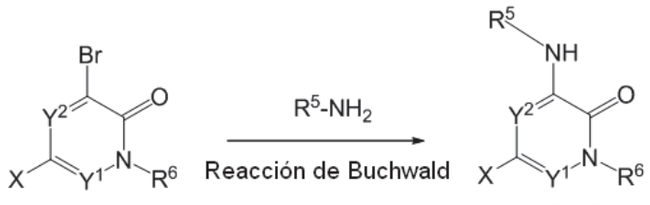
La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para formar los enlaces carbono-carbono que unen los anillos de los compuestos de Fórmula I y compuestos intermedios tales como **A-3** (Suzuki (1991) Pure Appl. Chem. 63:419-422; Miyaura y Suzuki (1979) Chem. Reviews 95(7):2457-2483; Suzuki (1999) J. Organometal. Chem. 576:147-168). El acoplamiento de Suzuki es una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio de un haluro de heteroarilo, tal como **B-2** o **B-4**, con un ácido borónico tal como **A-1** o **A-2**. Por ejemplo, **B-2** se puede combinar con aproximadamente 1,5 equivalentes de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), y disolver en aproximadamente 3 equivalentes de carbonato sódico en forma de una solución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se añade una cantidad catalítica, o más, de un reactivo de paladio de baja valencia, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). En algunos casos se usa acetato potásico en lugar de carbonato sódico para ajustar el pH de la fase acuosa. La reacción se calienta a continuación a aproximadamente 140-150 °C a presión en un reactor de microondas (Biotage AB, Uppsala, Suecia) durante 10 a 30 minutos. Los contenidos se extraen con acetato de etilo, u otro disolvente orgánico. Después de la evaporación de la fase orgánica, el éster borónico **A-1** se puede purificar sobre sílice o mediante HPLC de fase inversa. Los sustituyentes son como se han definido, o formas protegidas o precursores

de los mismos. De forma análoga, el bromuro intermedio **B-4** se puede boronilar para obtener **A-2**.

El acoplamiento de Suzuki de **B-2** y **A-2**, o de **A-1 y B-4**, proporciona el compuesto de Fórmula I o compuesto intermedio **A-3**. Se añaden el éster (o ácido) borónico (1,5 eq.) **A-1** o **A-2**, y un catalizador de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina) de paladio(II) (0,05 eq.) a una mezcla del intermedio halogenado (1 eq.) **B-2** o **B-4** en acetonitrilo y solución acuosa 1 M de carbonato sódico (igual volumen que de acetonitrilo). La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 150 °C en un microondas durante aproximadamente 15 min. LC/MS indica cuándo se completa la reacción. Se añade agua a la mezcla, y el producto precipitado se filtra y se purifica por HPLC para producir el producto **A-3**. Los sustituyentes $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{4'}$ pueden ser R^1, R^2, R^4 como se han definido, o formas protegidas o precursores de los mismos.

Se pueden usar una diversidad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki. Se pueden usar diversos catalizadores de Pd(II) y Pd(0) de baja valencia en la reacción de acoplamiento de Suzuki, incluyendo $PdCl_2(PPh_3)_2$, Pd(t-Bu)$_3$, $PdCl_2$ dppf CH_2Cl_2, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)/PPh_3$, $Cl_2Pd[(Pet_3)]_2$, $Pd(DIPHOS)_2$, $Cl_2Pd(Bipy)$, $[PdCl(Ph_2PCH_2PPh_2)]_2$, $Cl_2Pd[P(o\text{-}tol)_3]_2$, $Pd_2(dba)_3/P(o\text{-}tol)_3$, $Pd_2(dba)/P(furil)_3$, $Cl_2Pd[P(furil)_3]_2$, $Cl_2Pd(PMePh_2)_2$, $Cl_2Pd[P(4\text{-}F\text{-}Ph)_3]_2$, $Cl_2Pd[P(C_6F_6)_3]_2$, $Cl_2Pd[P(2\text{-}COOH\text{-}Ph)(Ph)_2]_2$, $Cl_2Pd[P(4\text{-}COOH\text{-}Ph)(Ph)_2]_2$, y los catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (Patente de Estados Unidos 2004/0254066).

Procedimiento general: reacción de Buchwald.



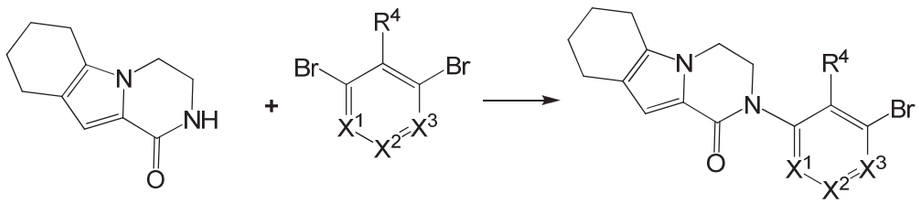
X = Br, Cl

B-1

X = Br, Cl

B-2

La reacción de Buchwald es útil para aminar los 6-bromo intermedios **B-1** (Wolf y Buchwald (2004) Org. Synth Coll. Vol. 10:423; Paul *et al.* (1994) Jour. Amer. Chem. Soc. 116:5969-5970). A una solución del intermedio halogenado **B-1** en DMF se añaden la amina apropiada R^5-NH_2 (200 % en moles), Cs_2CO_3 (50 % en moles), $Pd_2(dba)_3$ (5 % en moles), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, Nº de registro CAS 161265-03-8, 10 % en moles). La reacción se calienta a aproximadamente 110 °C a presión en un reactor de microondas (Biotage AB, Uppsala, Suecia) durante aproximadamente 30 min. La solución resultante se concentra al vacío para obtener **B-2**. Pueden ser útiles otros catalizadores de paladio y ligandos de fosfina.



101e **B-3** **B-4**

Los intermedios de N-heteroaril amida **B-4** también se pueden preparar en condiciones de Buchwald con amidas cíclicas intermedias (R^7) tales como la 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** y los dibromuros de heteroarilo **B-3**.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula I, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas habituales en la técnica. Habitualmente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; cromatografía en lecho móvil simulado (SMB) y en capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía en capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o hacer separable de otro modo, un producto deseado, material de partida sin reaccionar, producto secundario de reacción, o similar. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares. La selección de los métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados, tales como, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase, y similares.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos

por los expertos en la materia, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar por conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, mediante hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Se puede obtener un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, básicamente libre de su estereoisómero por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando reactivos de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros básicamente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

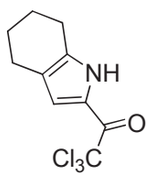
En el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que portan funcionalidades ácidas, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoméricas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de isómeros ópticos de compuestos de amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar por reacción de compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales

enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica la preparación de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y análisis del espectro de RMN ^{1}H para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía en fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (Patente WO 96/15111). En el método (3), se puede separar una mezcla racémica de los enantiómeros por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman & Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica o dicroísmo circular.

EJEMPLOS

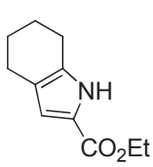
Ejemplo 101a 2,2,2-Tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)etanona **101a**



101a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (3,00 g, 24,8 mmol), cloruro de tricloroacetilo (13,5 g, 74,4 mmol) y 1,2-dicloroetano (50 ml). La solución se agitó a 85 °C durante 2 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un rendimiento de un 100 % (6,50 g) de 2,2,2-tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)etanona **101a** en forma de un semisólido de color negro: RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,62 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,47 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 266,0 (M+H).

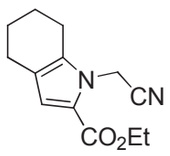
Ejemplo 101b 4,5,6,7-Tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101b**



101b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **101a** (6,50 g, 24,8 mmol), etóxido sódico (17,0 mg, 0,25 mmol) y etanol (40 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un rendimiento de un 100 % (4,80 g) de 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101b** en forma de un sólido de color pardo: p.f. 70–72 °C; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,65 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,56 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,85 (m, 4H), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); MS (ESI+) *m/z* 194,1 (M+H).

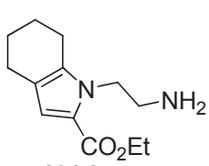
Ejemplo 101c 1-(Cianometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101c**



101c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 125 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **101b** (5,76 g, 29,8 mmol) y DMF (50 ml). La solución se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,43 g, 35,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de ese tiempo, se añadió bromoacetonitrilo (1,43 g, 35,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (450 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un 55 % de rendimiento (3,80 g) de 1-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101c** en forma de un semisólido de color amarillo: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,66 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,28 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,62 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 2,49 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); MS (ESI+) *m/z* 233,1 (M+H).

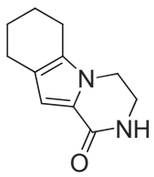
Ejemplo 101d 1-(2-Aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101d**



101d

Un frasco reactor de Parr de 200 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 1,28 g de peso en seco), **101c** (3,00 g, 12,9 mmol), ácido clorhídrico al 12 % (6,5 ml, 25 mmol), acetato de etilo (60 ml) y etanol (40 ml). El frasco se unió a un hidrogenador de Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi (345 kPa) y se agitó durante 6 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se evacuó, y se cargó nitrógeno en el frasco. Se añadió agente de filtración de tierra de diatomeas (CELITE®, Imerys Minerals California, Inc.) CELITE® 521 (4,0 g), y la mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® 521. La torta de filtro se lavó con etanol (2 x 20 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y carbonato potásico acuoso al 10 % (100 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con etanol (5 ml) para proporcionar un 71 % de rendimiento (1,71 g) de 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101d** en forma de un sólido de color blanco: p.f. 102–104 °C; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6,61 (s, 1H), 6,22 (a, 2H), 4,15 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 2,42 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 1,70 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz); MS (APCI+) *m/z* 237,2 (M+H).

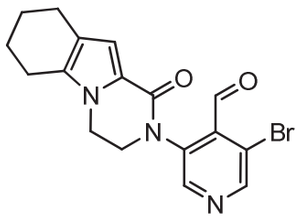
Ejemplo 101e 3,4,6,7,8,9-Hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e**



101e

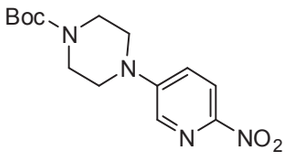
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con **101d** (1,80 g, 7,63 mmol), etóxido sódico (1,55 g, 22,8 mmol) y etanol (50 ml). La mezcla se agitó a 55 °C durante 5 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un 42 % de rendimiento (605 mg) de 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** en forma de un sólido de color blanco: p.f. 207–209 °C; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,84 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 3,42 (m, 2H), 2,51 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,42 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,76 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); (APCI+) *m/z* 191,3 (M+H).

Ejemplo 101f 3-Bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **101f**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **101e** (300 mg, 1,57 mmol), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (2) (517 mg, 1,96 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 120 mg, 0,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (180 mg, 0,2 mmol), Cs_2CO_3 (650 mg, 2 mmol) y 1,4-dioxano (8 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (de 40:1 a 20:1) para proporcionar **101f** en forma de un sólido de color amarillo pálido (350 mg, 40 %). MS: $[M+H]^+$ 374.

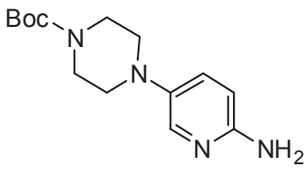
Ejemplo 101g 4-(6-Nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **101g**



101g

En una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (30 g, 148 mmol) en DMSO (1 l) se añadieron K_2CO_3 (40 g, 296 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (28 g, 148 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante una noche. Después de enfriar, se vertió en agua (2 l). El sólido precipitado se recogió y se secó al vacío. A continuación se purificó adicionalmente con una columna ultrarrápida eluyendo con 20:1 de éter de petróleo/acetato de etilo y a continuación con cloruro de metileno para obtener **101g** en forma de un sólido de color amarillo (17 g, 37 %). MS: $[M+H]^+$ 309.

Ejemplo 101h 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **101h**

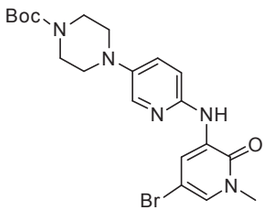


101h

Un frasco de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **101g** (3,1 g, 10 mmol), paladio al 10 % sobre

carbono (50 % húmedo, 1,0 g) y etanol (100 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **101h** (2,7 g, 97 %). MS: $[M+H]^+$ 279.

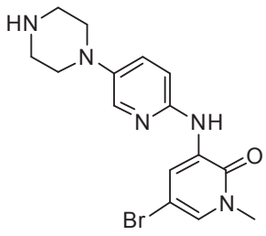
Ejemplo 101i 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **101i**



101i

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), **101h** (1,3 g, 4,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmol) y carbonato de cesio (3,8 g, 12 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (272 mg, 0,47 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (430 mg, 0,47 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y se filtró. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 50:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **101i** (1,3 g, 59 %). MS: $[M+H]^+$ 464.

Ejemplo 101j 5-Bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j**

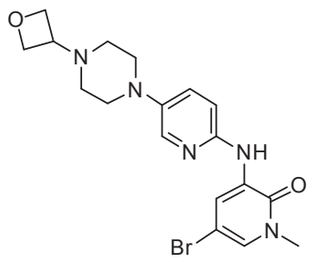


101j

Una mezcla de **101i** (3,6 g, 7,8 mmol) y HCl/dioxano 4,0 M (10 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con NaOH acuoso 1,0 M y se extrajo con cloruro de metileno. Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron a presión reducida para obtener **101j** (2,46 g, 87 %). MS: $[M+H]^+$ 364.

Ejemplo 101k 5-Bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101k**



101k

Una mezcla de **101j** (2,75 g, 7,5 mmol), oxetan-3-ona (1,6 g, 22,7 mmol), $NaBH_3CN$ (4,75 g, 22,5 mmol) y cloruro de cinc (3 g, 22,7 mmol) en metanol (125 ml) se agitó durante 5 horas a 50 °C. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 25:1 de cloruro de metileno/metanol para obtener **101k** (1,92 g, 61 %). MS: $[M+H]^+$ 420. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 3, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,39 (dd, *J* = 3, 1H), 7,25 (d, *J* = 4, 1H), 4,56 (t, *J* = 6,5, 2H), 4,46 (t, *J* = 6,5, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,43 (m, 1 H), 3,01 (m, 4H), 2,40 (m, 4H).

Ejemplo 101l 1-Metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **101k** (10,5 g, 25 mmol), Pin_2B_2 (15,6 g, 2,5 eq., 62 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,14 g, 0,05 eq., 1,25 mmol), X-phos (1,16 g, 0,1 eq., 2,5 mmol), AcOK (7,35 g, 3 eq., 75 mmol) y dioxano (150 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 14 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con PE/EA = 3/1 (80 ml) para proporcionar **101l** en forma de un sólido de color amarillo (10,5 g, 94 %). MS: $[M+H]^+$ 468.

Ejemplo 101m 3-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **101m**

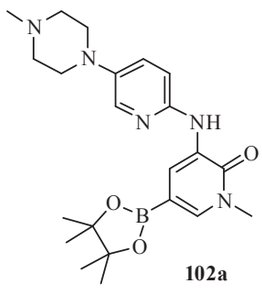
Un tubo de cierre hermético se cargó con **101f** (200 mg, 0,53 mmol), **101l** (250 mg, 0,53 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (42 mg, 0,05 mmol), K_3PO_4 (210 mg, 1,0 mmol), y NaOAc (85 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo/H_2O (8 ml/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C en el tubo cerrado herméticamente durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El

residuo se purificó sobre Combi-flash en fase inversa eluyendo con 20:1 de DCM/MeOH para proporcionar **101m** (135 mg, 40 %). LCMS: $[M+H]^+$ 635.

Ejemplo 101 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101**

Una mezcla de **101m** (135 mg, 0,21 mmol) y $NaBH_4$ (20 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con agua y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **101** (55 mg, 40 %). LCMS: $[M+H]^+$ 637. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,16 (t, *J* = 3,0, 1H), 4,56 -4,40 (m, 6H), 4,19 -4,12 (m, 3H), 3,95 (t, *J* = 3,0, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,45-2,48 (m, 6H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,69-1,70 (m, 2H).

Ejemplo 102a 1-Metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona **102a**



102a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 1 l equipado con un agitador magnético y un termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona preparada de acuerdo con la Patente de Estados Unidos 2009/0318448, (10,0 g, 0,027 mol), bis(pinacolato)diboro (8,06 g, 0,032 mol), acetato potásico (10,4 g, 0,11 mol) y 1,4-dioxano (200 ml). Después de pasar una corriente de nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (582 mg, 0,795 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua (400 ml) y acetato de etilo (600 ml) y se filtró a través de una capa de CELITE®. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico (50 ml) y hexanos (250 ml), y la suspensión se filtró. La torta de filtro se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar un 27 % de rendimiento (3,04 g) de 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona **102a** en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplo 102b 3-(1-Metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **102b**

Un tubo de cierre hermético se cargó con 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **101f** (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2(1H)-ona **102a** (225 mg, 0,53 mmol), $PdCl_2$(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K_3PO_4 (210 mg, 1 mmol), y NaOAc (85 mg, 1 mmol) en acetonitrilo/H2O (8 ml/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 20:1 de DCM/MeOH para proporcionar **102b** (135 mg, 43 %). LCMS: $[M+H]^+$ 593.

Ejemplo 102 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **102**

Una mezcla de 3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **102b** (135 mg, 0,22 mmol) y $NaBH_4$ (20 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con agua y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **102** (18 mg, 20 %). LCMS: $[M+H]^+$ 595. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,37-7,38 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,16 (t, *J* = 3,0, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,14-4,18 (m, 3H), 3,93-3,95 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 2,60-2,61 (m, 6H), 2,48-2,34 (m, 5H), 1,78-1,79 (m, 2H), 1,69-1,70 (m, 2H)

Ejemplo 103a 2-Bromo-4-cloronicotinaldehído **103a**

A una solución de 2-bromo-4-cloropiridina (1,6 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) enfriada a -70 °C se añadió una solución de diisopropil-amida de litio (5,0 ml, 10,0 mmol, 2,0 M) durante un periodo de 5 minutos y se agitó a -70 °C durante otra 1 h. Se introdujo DMF anhidra (1,3 g) durante un periodo de 3 minutos y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación se inactivó con NH_4Cl saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20:1) para proporcionar **103a** en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 48 %). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H).

Ejemplo 103b 4-Cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **103a** (800 mg, 3,5 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** (665 mg, 3,5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (320 mg, 0,35 mmol), Xantphos (400 mg, 0,7 mmol), Cs_2CO_3 (2,3 g, 7,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1) para proporcionar **103b** en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 50 %). MS: $[M+H]^+$ 330.

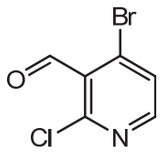
Ejemplo 103c 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **103b** (600 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (468 mg, 1,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (81 mg, 0,1 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (678 mg, 3,0 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar **103c** en forma de un sólido de color amarillo (510 mg, 73 %). MS: $[M+H]^+$ 635.

Ejemplo 103 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **103**

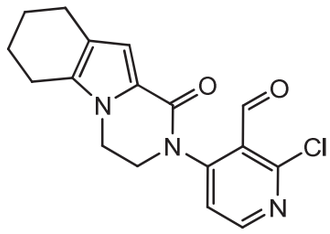
A la solución de **103c** (500 mg, 0,8 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (91 mg, 2,4 mmol) a 0 °C y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **103** (224 mg, 45 %). LCMS: $[M+H]^+$ 637. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, *J* = 3,0, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,0, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,5, 1H), 7,81 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,0, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 11,5,1H), 5,01-5,04, (m, 1H), 4,60-4,71 (m, 5H), 4,32-4,49 (m, 2H), 3,83-4,15 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,13-3,16 (m, 4H), 2,55-2,61 (m, 4H), 2,49-2,52 (m, 4H), 1,78-1,90 (m, 4H).

Ejemplo 104a 4-Bromo-2-cloronicotinaldehído **104a**



A una solución de 4-bromo-2-cloropiridina (12,0 g, 60,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) enfriada a -70 °C se añadió una solución de diisopropilamida de litio (30,0 ml, 60,0 mmol, 2,0 M) durante un periodo de 30 minutos y se agitó a -70 °C durante otras 2 h. Se introdujo DMF anhidra (12,0 g) durante un periodo de 10 minutos y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20:1) para proporcionar **104a** en forma de un sólido de color amarillo (4,0 g, 29 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H).

Ejemplo 104b 2-Cloro-4-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **104b**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **104a** (1,1 g, 5,0 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** (477 mg, 2,5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (230 mg, 0,25 mmol), Xantphos (430 mg, 0,75 mmol), Cs_2CO_3 (1,6 g, 5,0 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar **104b** en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 80 %). MS: $[M+H]^+$ 330.

Ejemplo 104c 2-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **104c**

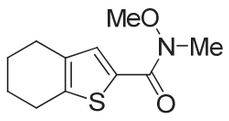
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **104b** (658 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (622 mg, 2,0 mmol), Pd (dppf) Cl_2 (65 mg, 0,08

mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (361 mg, 1,6 mmol) y tetrahidrofurano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar **104c** en forma de un sólido de color amarillo (400 mg, 63 %). MS: $[M+H]^+$ 635.

Ejemplo 104 2-(3-(Hidroximetil)-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **104**

A la solución de **104c** (360 mg, 0,6 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (70 mg, 1,8 mmol) a 0 °C y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **104** (63 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: $[M+H]^+$ 637. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, *J* = 3,0, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,5, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,36-7,37 (m, 2H), 7,22-7,23 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,12 (t, *J* = 5,5, 1H), 4,55-4,56 (m, 2H), 4,43-4,45 (m, 4H), 4,14-4,16 (m, 3H), 3,93-3,95 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,44 (m, 1H), 3,05-3,08 (m, 4H), 2,61-2,63 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 4H).

Ejemplo 105a *N*-Metoxi-*N*-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida **105a**

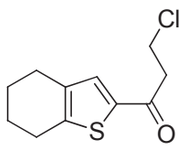


105a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con la 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3,00 g, 16,5 mmol), cloruro de metileno (80 ml), y DMF (60 mg, 0,825 mmol) y se enfrió a 0 °C. A la solución resultante, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,31 g, 18,2 mmol). Después de que se completara esta adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se disolvió en cloruro de metileno (80 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. A continuación se añadieron trietilamina (5,00 g, 49,5 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina (1,61 g, 16,5 mmol). Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con

acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), seguido de salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar un 88 % de rendimiento de **105a** (3,29 g) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 36–37 °C; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,78 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,62 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,82 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 226,3 (M+H).

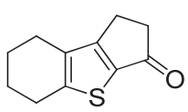
Ejemplo 105b 3-Cloro-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-il)propan-1-ona **105b**



105b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **105a** (2,70 g, 12,0 mmol) y THF anhidro (45 ml), y la solución se enfrió a -10 °C con un baño de acetona/hielo. Se añadió gota a gota una solución 1,0 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (13,2 ml, 13,2 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (40 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), seguido de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), y se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna proporcionó un 29 % de rendimiento (804 mg) de **105b** en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 57–58 °C; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (s, 1H), 3,89 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,30 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,81 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,64 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,83 (m, 4H); MS (ECI+) *m/z* 229,1 (M+H).

Ejemplo 105c 5,6,7,8-Tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofen-3(2*H*)-ona **105c**

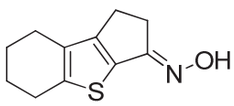


105c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **105b** (800 mg, 3,51 mmol) y ácido sulfúrico al 98 % (8 ml).

Después de agitar a 95 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo (50 g), y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **105c** con un 47 % de rendimiento (320 mg) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 75–76 °C; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,89 (m, 2H), 2,87–2,83 (m, 4H), 2,56 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 1,84 (m, 4H).

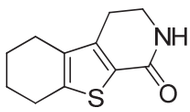
Ejemplo 105d Oxima de 5,6,7,8-Tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofen-3(2*H*)-ona **105d**



105d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno se cargó con clorhidrato de hidroxilamina (573 mg, 8,25 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió acetato sódico (677 mg, 8,25 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió **105c** (319 mg, 1,65 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró, y el residuo resultante se trituró con agua (10 ml). El sólido resultante se recogió y se secó en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar un 84 % de rendimiento (287 mg) de **105d** en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 173–174 °C; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,77–2,73 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 1,75 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 208,3 (M+H).

Ejemplo 105e 3,4,5,6,7,8-Hexahidrobenzotieno[2,3-*c*]piridin-1(2*H*)-ona **105e**

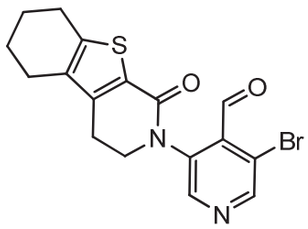


105e

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **105d** (285 mg, 1,38 mmol) y ácido polifosfórico (15 g). Después de agitar a 80 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar un 75 % de rendimiento (215 mg) de **105e** en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 203 °C dec; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,62 (s, 1H), 3,59 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,81 (t,

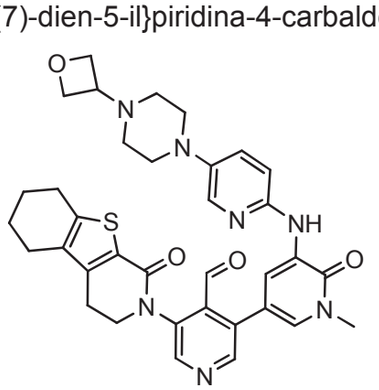
2H, *J* = 6,0 Hz), 2,72 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,48 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,84 (m, 4H). MS (APCI+) *m/z* 208,3 (M+H).

Ejemplo 105f 3-Bromo-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina-4-carbaldehído **105f**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotin-aldehído (400 mg, 1,5 mmol), 8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **105e** (146 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (70 mg, 0,08 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar **105f** (200 mg, 70 %). MS: $[M+H]^+$ 377.

Ejemplo 105g 3-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina-4-carbaldehído **105g**

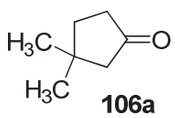


Un tubo de cierre hermético se cargó con **105f** (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (240 mg, 0,51 mmol)**,** $PdCl_2(dppf)$ (42 mg, 0,05 mmol), K_3PO_4 (230 mg, 1 mmol), y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH_3CN (5 ml) y H_2O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar **105g** con un 40 % de rendimiento (138 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: $[M+H]^+$ 638.

Ejemplo 105 4-Hidroximetil- 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina **105**

A una solución de 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina-4-carbaldehído **105g** (130 mg, 0,20 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (22 mg, 0,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **105** (90 mg, 65 %). LCMS: $[M+H]^+$:654. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 5,14 (t, *J* = 3,0, 1H), 4,56-4,42 (m, 6H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 3,5,1H), 3,07 (s, 4H), 2,89-2,79 (m, 4H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 4H), 1,80-1,81 (m, 4H).

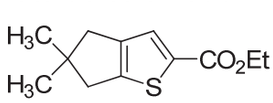
Ejemplo 106a 3,3-Dimetilciclopentanona **106a**



106a

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con éter (200 ml) y yoduro de cobre (I) (54,46 g, 0,286 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota metillitio (1,6 M en éter, 357,5 ml, 0,572 mol) a la mezcla de reacción durante 1,5 h y se agitó a 0 °C durante un periodo adicional de 2 h. Después de este tiempo se añadió gota a gota una solución de 3-metilciclo-pent-2-enona (25 g, 0,260 mol) en éter (150 ml) durante 1,5 h. A continuación se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h y se vertió en deca-hidrato de sulfato sódico (300 g). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después de este tiempo la mezcla se filtró y se lavó con éter (1000 ml). El filtrado se concentró y se destiló a presión reducida para proporcionar un 70 % de rendimiento (20,5 g) de 3,3-dimetilciclo-pentanona **106a** en forma de un líquido incoloro: p.eb. 50–55 °C (a 10 mmHg); RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,31 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz); MS (ESI+) *m/z* 113,3 (M+H).

Ejemplo 106b 5,5-Dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo **106b**

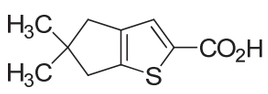


106b

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con DMF (9,49 g, 0,100 mol) y cloruro de

metileno (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (14,1 g, 0,920 mol) a la reacción durante 30 min. Una vez se completó esta adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de este tiempo se añadió gota a gota una solución de **106a** (11,2 g, 0,100 mol) en cloruro de metileno (100 ml) durante 1 h. A continuación la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo picado (400 ml) y acetato sódico (100 g, 1,22 mol). La mezcla resultante se agitó durante 45 min. Después de este tiempo la fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 × 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con agua (2 × 200 ml), seguido de salmuera (200 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró a continuación por filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar el producto de 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído en bruto que se puso en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno. A continuación se añadieron cloruro de metileno (200 ml), 2-mercaptoacetato de etilo (11,0 g, 0,092 mol) y trietilamina (30 g, 0,207 mol). A continuación la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un residuo espeso de color naranja. Se añadieron etanol (200 ml) y trietilamina (30,0 g, 0,207 mol) y la reacción se calentó a reflujo durante 12 h. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con éter (600 ml). La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 M (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **106b** con un 34 % de rendimiento (7,70 g) en forma de un líquido incoloro: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (s, 1H), 4,33 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,72 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,38 (t, 3H, *J* = 1,8 Hz), 1,17 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 225,1.

Ejemplo 106c Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-2-carboxílico **106c**

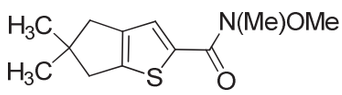


106c

En un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se disolvió **106b** (4,00 g, 17,8 mmol) en etanol (50 ml). Se añadieron THF (50 ml), agua (50 ml) e hidróxido de litio (854 mg, 35,6 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M a pH

1,5, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 × 100 ml), seguido de salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se separó a continuación por filtración. Después de evaporar el filtrado resultante, se obtuvo **106c** con un 91 % de rendimiento (3,2 g) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 170–172 °C; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,20 (s, 6H); MS (ESI–) *m/z* 195,0.

Ejemplo 106d Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-2-carboxílico **106d**

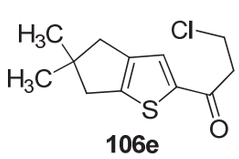


106d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un burbujeador colocado sobre el condensador se cargó con **106c** (2,30 g, 11,6 mmol), tolueno (25 ml), cloruro de tionilo (4,09 g, 34,9 mmol) y DMF (1 gota). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y a continuación se evaporó a presión reducida en un rotavapor a 45 °C. El cloruro de ácido resultante se diluyó con cloruro de metileno (20 ml).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml separado equipado con un agitador magnético se disolvieron clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2,26 g, 23,2 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,97 g, 23,0 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno, y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/agua. Se añadió la solución del cloruro de ácido, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua (100 ml), ácido cítrico acuoso al 10 % (50 ml) y una mezcla 1:1 de bicarbonato sódico acuoso saturado y agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida en un rotavapor para proporcionar un 93 % de rendimiento (2,60 g) de **106d** en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 106e 3-Cloro-1-(5,5-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-2-il)propan-1-ona **106e**

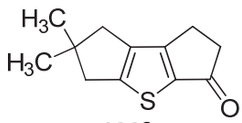


106e

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con **106d** (2,41 g, 10,0 mmol) y THF anhidro (20 ml). La solución se enfrió a -70 °C, y se añadió bromuro de vinilmagnesio 1 M en THF (11 ml, 11,0 mmol) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -

60 °C. La mezcla de reacción se agitó de -13 a -7 °C durante 2 h y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se enfrió de nuevo a -70 °C, y se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter (22,5 ml, 45 mmol). La reacción se almacenó a continuación en un congelador a -10 °C durante una noche. Después de este tiempo la mezcla se evaporó a presión reducida en un rotavapor, y el residuo resultante se repartió entre agua (100 ml) y éter (100 ml). El extracto de éter se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida en un rotavapor para proporcionar **106e** en bruto (2,86 g, 118 %) en forma de un aceite de color pardo con aproximadamente un 75 % de pureza (por RMN): RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 3,89 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,30 (t, 2H, *J* =6,9 Hz), 2,75 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).

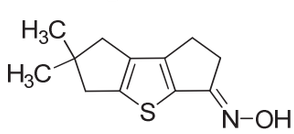
Ejemplo 106f 6,6-Dimetil-1,2,6,7-tetrahidrodiciclopenta[*b,d*]tiofen-3(5*H*)-ona **106f**



106f

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **106e** en bruto (2,86 g, 10,0 mmol suponiendo rendimiento cuantitativo) y ácido sulfúrico al 98 %. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se puso en un baño de hielo/acetona, y se añadió una solución fría (5 °C) de hidrogenofosfato dipotásico (105 g, 0,603 mol) en agua (300 ml) en una porción. La mezcla resultante se agitó con acetato de etilo (300 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml). La fase de acetato de etilo del filtrado se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida en un rotavapor. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 80:20 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar **106f** con un 37 % de rendimiento en dos etapas (683 mg) en forma de un sólido amorfo de color pardo: p.f. 60–62 °C; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,92–2,87 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); LCMS (ESI+) *m/z* 207,0 (M+H).

Ejemplo 106g 6,6-Dimetil-1,2,6,7-tetrahidrodiciclopenta[*b,d*]tiofen-3(5*H*)-ona **106g**

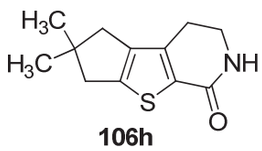


106g

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con clorhidrato de hidroxilamina (688 mg, 9,90 mmol), acetato sódico (812 mg, 9,90 mmol) y metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió gota

a gota una solución de **106f** (680 mg, 3,30 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. Dado que la reacción no se completó, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (1,15 g, 16,5 mmol) y acetato sódico (1,35 g, 16,5 mmol), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 58 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (150 ml) y agua (100 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar **106g** en bruto con rendimiento cuantitativo (730 mg) en forma de un semisólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación: p.f. 122–124 °C; RMN ^{1}H para el isómero mayoritario (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,13–3,11 (m, 2H), 2,85–2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,24 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 222,0 (M+H).

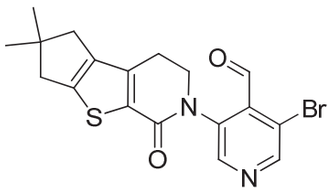
Ejemplo 106h 6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-1(2*H*)-ona **106h**



106h

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno se cargó con **106g** (700 mg, 3,16 mmol) y ácido polifosfórico (25 g). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 13 h en atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cuidadosamente agua (50 ml) manteniendo la temperatura interna entre 10–45 °C. La mezcla se diluyó con 90:10 de cloruro de metileno/metanol (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 90:10 de cloruro de metileno/metanol (50 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 95:5 de cloruro de metileno/metanol) para proporcionar 6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*c*]piridina-1(2*H*)-ona **106h** con un 90 % de rendimiento (630 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino: p.f. 205–207 °C; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,51 (s, 1H), 3,60–3,56 (m, 2H), 2,76–2,73 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 222,0 (M+H).

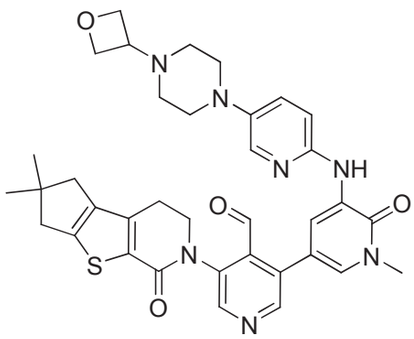
Ejemplo 106i 3-Bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído **106i**



106i

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotin-aldehído (400 mg, 1,5 mmol), 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **(106h)** (170 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (70 mg, 0,08 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar **106i** (200 mg, 65 %). MS: $[M+H]^+$ 405.

Ejemplo 106j 3-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído **106j**



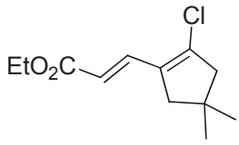
106j

Un tubo de cierre hermético se cargó con **106i** (200 mg, 0,50 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (240 mg, 0,51 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (42 mg, 0,05 mmol), K_3PO_4 (230 mg, 1 mmol), y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH_3CN (5 ml) y H_2O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar **106j** (130 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: $[M+H]^+$ 666.

Ejemplo 106 4-Hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído **106**

A una solución de **106j** (130 mg, 0,20 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (22 mg, 0,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **106** (60 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: $[M+H]^+$: 668. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 5,15 (t, *J* = 5,0, 1H), 4,56-4,42 (m, 6H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,42 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 6H), 2,55-2,53 (m, 4H), 2,39-2,38 (m, 4H), 1,23 (s, 6H)

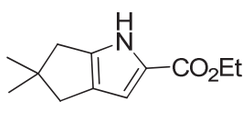
Ejemplo 107a (E)-3-(2-Cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de etilo **107a**



107a

Los dos procedimientos siguientes se adaptaron de *Organic Preparations and Procedures Int*., 29(4):471-498. Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído (38 g, 240 mmol) en benceno (240 ml). A la solución se añadió etoxicarbonilmetilen trifenilfosforano (84 g, 240 mmol). La mezcla se agitó durante 14 h. Después de ese tiempo, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con hexanos (2 l) para extraer el producto de los productos secundarios de PPh_3. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 100 % de hexano – 1:1 de hexano/acetato de etilo para proporcionar un 37 % de rendimiento (20 g) de (E)-3-(2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de etilo **107a**.

Ejemplo 107b 5,5-Dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo **107b**

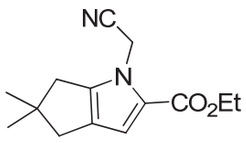


107b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **107a** (17 g, 74 mmol) en DMSO (100 ml). A la solución se añadió azida sódica (9,6 g, 150 mmol). A continuación la

mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 8 h. Después de enfriar a ta (temperatura ambiente), se añadieron H_2O (100 ml) y CH_2Cl_2 (200 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 100 % de hexano – 1:1 de hexano/acetato de etilo para proporcionar un 37 % de rendimiento (5,7 g) de **107b**.

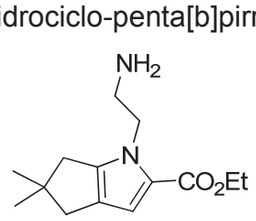
Ejemplo 107c 1-(Cianometil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo **107c**



107c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con **107b** (6,2 g, 30 mmol) en DMF (57 ml). A la solución se añadió NaH (dispersión al 80 % en aceite mineral, 1,26 g, 42,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min. Después de ese tiempo, se añadió bromoacetonitrilo (2,94 ml, 42 mmol). La mezcla se agitó durante 14 h. Después de ese tiempo, se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un 95 % de rendimiento (7 g) de **107c**.

Ejemplo 107d Clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo **107d**

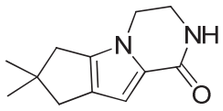


107d

Un frasco reactor de Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 2,0 g de peso en seco), **107c** (4,5 g, 18 mmol), ácido clorhídrico al 12 % (9,2 ml, 37 mmol), acetato de etilo (80 ml) y etanol (52 ml). El frasco se unió a un hidrogenador de Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 50 psi (345 kPa) y se agitó durante 6 h. Después de este

tiempo, el hidrógeno se evacuó, y se cargó nitrógeno en el frasco. Se añadió CELITE® 521 (10,0 g), y la mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® 521. La torta de filtro se lavó con etanol (2 × 50 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo en bruto de clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo **107d** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 107e 4,4-Dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e**



107e

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo **107d** en bruto (~18 mmol), etóxido sódico (6,2 g, 92 mmol) y etanol (120 ml). La mezcla se agitó a 55 °C durante una noche. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La solución se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (15 ml) para obtener 850 mg del producto deseado **107e**. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida hasta casi sequedad. La solución se filtró y el sólido (1,44 g) se lavó con acetato de etilo (15 ml). Los sólidos combinados se secaron al vacío para proporcionar un 61 % de rendimiento (2,3 g) de **107e**.

Ejemplo 107f 3-Bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído **107f**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (400 mg, 1,5 mmol), **107e** (155 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (70 mg, 0,08 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar **107f** (200 mg, 70 %). MS: $[M+H]^+$ 388.

Ejemplo 107g 5-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-3-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído **107g**

Un tubo de cierre hermético se cargó con **107f** (200 mg, 0,51 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (240 mg, 0,51 mmol), $PdCl_2$(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K_3PO_4 (230 mg, 1 mmol), y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH_3CN (5 ml) y H_2O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar **107g** con un 35 % de rendimiento (120 mg) en forma de un sólido de color pardo. MS: $[M+H]^+$ 649.

Ejemplo 107 10-[4-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-4-(hidroximetil)piridin-3-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107**

A una solución de **107g** (120 mg, 0,18 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (22 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **107** (72 mg, 60 %). LCMS: $[M+H]^+$: 651. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 2,4, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,16 (t, *J* = 3,0, 1H), 4,56- 4,44 (m, 6H), 4,21-4,12 (m, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,42 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,57-2,38 (m, 8H),1,21 (s, 6H).

Ejemplo 108a 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (3,0 g, 13,6 mmol), 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (1,84 g, 9,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (826 mg, 0,9 mmol), Xantphos (1,04 mg, 1,8 mmol), Cs_2CO_3 (5,8 g, 18,0 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar **108a** en forma de un sólido de color amarillo (730 mg, pureza: 99 %; rendimiento: 31,7 %). MS: $[M+H]^+$ 344,0.

Ejemplo 108b 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldehído **108b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (350 mg, 1,02 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (476 mg, 1,02 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (83 mg, 0,10 mmol), K_3PO_4 (526 mg, 3,06 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar **108b** en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 61 %). MS: $[M+H]^+$ 649,4.

Ejemplo 108 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)- 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **108**

A una solución de 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldehído **108b** (400 mg, 0,62 mmol) en metanol (30 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (70 mg, 1,86 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **108** (170 mg, 42 %). LCMS: $[M+H]^+$ 651,4. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0,1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,5, 1H), 5,05 (t, *J* = 6,5, 1H), 4,72-4,64 (m, 5H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 4,5, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,58-2,50 (m, 8H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 109a 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **109a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (660 mg, 3,0 mmol), 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **106h** (665 mg, 3,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (270 mg, 0,3 mmol), Xantphos (340 mg, 0,6 mmol), Cs_2CO_3 (2,0 g, 6,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó

a 90 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar **109a** en forma de un sólido de color amarillo (105 mg, 14 %). MS: $[M+H]^+$ 361.

Ejemplo 109b 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]-dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}nicotinaldehído **109b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **109a** (75 mg, 0,2 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (94 mg, 0,2 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (17 mg, 0,02 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (140 mg, 0,6 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar **109b** en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 47 %). MS: $[M+H]^+$ 666.

Ejemplo 109 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)- 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **109**

A una solución de **109b** (60 mg, 0,1 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (11 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (0,3 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **109** (14 mg, 24 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: $[M+H]^+$ 668. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,94 (t, *J* = 5,0, 1H), 4,55 (t, *J* = 7,0, 2H), 4,39-4,46 (m, 4H), 4,14-4,19 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42-3,44 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 5H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,5, 6H).

Ejemplo 110a 1-Metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **110a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (0,45 g, 1,08 mmol), $(PinB)_2$ (1,37 g, 5,4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (49 mg, 0,054 mmol), X-Phos (52 mg 0,11 mmol), KOAc (318 mg, 3,24 mmol), y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la

mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **110a** en bruto, que se usó directamente en la siguiente reacción. MS: $[M+H]^+$ 426.

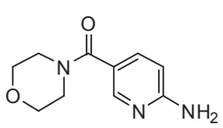
Ejemplo 110b 4-(1-Metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **110b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (377 mg, 1,15 mmol), **110a** (320 mg, 0,78 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg, 0,16 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (52,9 mg, 0,23 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1) para proporcionar **110b** en forma de un sólido de color amarillo (351 mg, 76 %). MS: $[M+H]^+$ 593.

Ejemplo 110 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **110**

A la solución de **110b** (60 mg, 0,1 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (11,5 mg, 0,3 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **110** (26,2 mg, 49 %). LCMS: $[M+H]^+$ 595. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,5, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,15 (d, *J* = 8,5, 1H), 5,10 (t, *J* = 6,5, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,51-4,30 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,48 (m, 4H), 2,61-2,56 (m, 7H), 2,47-2,39 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (d, *J* = 5,0, 3H).

Ejemplo 111a (6-Aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona **111a**

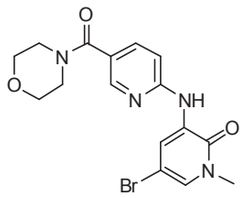


111a

A una solución de morfolina (9,00 g, 103 mmol) en EtOH (400 ml) se añadieron EDCI (10,0 g, 52,2 mmol), HOBt (7,00 g 51,8 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (6,00 g, 43,4 mmol). Después de agitar durante 18 h, la suspensión resultante se filtró. El sólido se trituró con una mezcla de MeOH (100 ml) y cloruro de metileno (100 ml) para

proporcionar **111a** en forma de un sólido de color blanco (2,7 g, 30 %). LCMS: $(M+H)^+$ 208.

Ejemplo 111b 5-Bromo-1-metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona **111b**



111b

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito para la síntesis de **101i**, se hicieron reaccionar el compuesto intermedio **111a** y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona para obtener **111b** con un 21 % de rendimiento. LCMS: $(M+H)^+$ 394. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,42 (d, *J* = 2, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 2, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,5, 1H), 3,72 (m, 8H), 3,63 (s, 3H).

Ejemplo 111c 1-Metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **111c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con **111b** (1,0 g, 0,25 mmol), X-phos (120 mg, 0,025 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (110 g, 0,0125 mmol), KOAc (750 mg, 0,75 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,2 g, 1,25 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **111c** en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 63 %). MS: $[M+H]^+$ 441.

Ejemplo 111d 4-(1-Metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **111d**

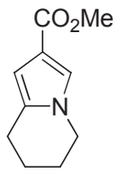
Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con **111c** (450 mg, 1,26 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (413 mg, 1,26 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (102 mg, 0,126 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (85 mg, 0,352 mmol) y THF (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 7:1 de éter de

petróleo/acetato de etilo para proporcionar **111d** en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 63 %). MS: $[M+H]^+$ 608.

Ejemplo 111 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **111**

Una mezcla de **111d** (60 mg, 0,05 mmol), $NaBH_4$ (6,4 mg, 0,1 mmol) y MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para obtener **111** (27 mg, 44 %). LCMS: $[M+H]^+$ 610. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 9,00 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,49 (d, *J* = 5, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 2,5, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,96 (t, *J* = 5, 1H), 4,40-4,46 (m, 2H), 4,11-4,24 (m, 3H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 8H), 3,50 (s, 4H), 2,62-2,63 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 4H).

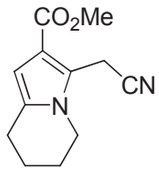
Ejemplo 112a 5,6,7,8-Tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **112a**



112a

Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxílico (30,4 g, 184 mmol), DMF (1,00 g, 13,6 mmol) y cloruro de metileno (300 ml). La solución se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (28,0 g, 221 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se agitó durante 5 h. Después de este tiempo, la solución resultante se concentró para proporcionar un sólido de color pardo. Este sólido se disolvió en metanol anhidro (400 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (57 g, 552 mmol) a la mezcla de reacción, y se agitó durante un periodo adicional de 2 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con cloruro de metileno (300 ml) y se lavó con agua (200 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexano (200 ml) para proporcionar **112a** con un 58 % de rendimiento (19,1 g) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 72–74 °C; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,93 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 3,77 (s, 3H), 2,75 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); (APCI+) *m/z* 180,1 (M+H).

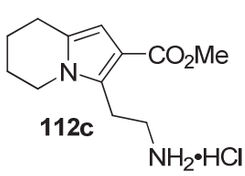
Ejemplo 112b 3-(Cianometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **112b**



112b

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un embudo de adición, y termómetro se cargó con **112a** (6,70 g, 37,4 mmol), yodoacetonitrilo (12,5 g, 74,9 mmol), heptahidrato de sulfato de hierro (II) (5,20 g, 18,7 mmol) y dimetilsulfóxido (250 ml). Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (35 %, 18,2 g, 187 mmol) a la mezcla en 1 h a través de una bomba de jeringa a temperatura ambiente usando un baño de agua. Se añadió a la mezcla de reacción heptahidrato de sulfato de hierro (II) (2 a 3 equivalentes) en porciones manteniendo la temperatura entre 25 °C y 35 °C, hasta que color de la mezcla de reacción se volvió rojo intenso. Si TLC muestra que la reacción no se ha completado, entonces se añaden de la misma manera más peróxido de hidrógeno (2-3 equivalentes) y más heptahidrato de sulfato de hierro (II) (1-2 equivalente) hasta que se completa la reacción. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de tiosulfato sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un 78 % de rendimiento (6,40 g) de **112b** en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,23 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,74 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 2H); (APCI+) *m/z* 219,3 (M+H).

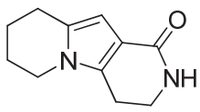
Ejemplo 112c Sal de cloruro de hidrógeno de 3-(2-aminoetil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **112c**



112c

Se hidrogenó 3-(cianometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **112b** con catalizador de óxido de platino a 50 psi (345 kPa) de hidrógeno en etanol y acetato de etilo en presencia de cloruro de hidrógeno durante una noche a temperatura ambiente para obtener **112c** (380 mg, 1,74 mmol) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 112d 3,4,6,7,8,9-Hexahidropirido[3,4-*b*]indolizin-1(2*H*)-ona **112d**



112d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con sal de cloruro de hidrógeno de 3-(2-aminoetil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **112c** (preparada anteriormente, estimados 1,74 mmol, suponiendo rendimiento cuantitativo), etóxido sódico (354 mg, 5,22 mmol) y etanol (20 ml). La mezcla se agitó a 55 °C durante 5 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un 67 % de rendimiento (220 mg) de **112d** en forma de un sólido de color blanco: p.f. 195–197 °C; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6,76 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,78 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,66 (m, 4H),1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 2H); (APCI+) *m/z* 191,3 (M+H).

Ejemplo 112e 3-Bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)isonicotinaldehído **112e**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (400 mg, 1,5 mmol), **112d** (142 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5 mmol). Se añadieron Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (70 mg, 0,08 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar **112e** (200 mg, 70 %). MS: [M+H].

Ejemplo 112f 3-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)isonicotinaldehído **112f**

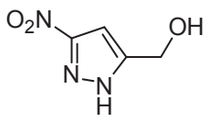
Un tubo de cierre hermético se cargó con **112e** (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2(1H)-ona **101l** (240 mg, 0,51 mmol), $PdCl_2$(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K_3PO_4 (230 mg, 1 mmol), y NaOAc (80 mg, 1 mmol) en CH_3CN (5 ml) y H_2O (1,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se

filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar **112f** (138 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: $[M+H]^+$ 635.

Ejemplo 112 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112**

Una mezcla de **112f** (130 mg, 0,20 mmol) y $NaBH_4$ (20 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **112** (48 mg, 34 %). LCMS: $[M+H]^+$: 637. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,54 (t, *J* = 6,5, 2H), 4,45 (t, *J* = 5,5, 2H), 4,36-4,35 (m, 2H), 4,00-3,79 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 6H), 2,70 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,39-2,38 (m, 4H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 113a (3-Nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **113a**

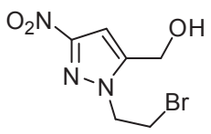


113a

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmol) y THF (420 ml) y se enfrió a –5 °C usando un baño de hielo/acetona. Se añadió solución de complejo borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmol) a una velocidad que mantuviera la temperatura interna de la reacción por debajo de 5 °C. Después de que se completara la adición el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a –5 °C usando un baño de hielo/acetona, se añadieron agua (70 ml) y ácido clorhídrico 4 N (70 ml) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h para destruir el complejo de borano con pirazol. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se añadió acetato de etilo (175 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, el agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **113a** con un 94 % de rendimiento

(24,0 g) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,90 (s a, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz), 4,53 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz); MS (ESI+) *m/z* 144,0 (M+H).

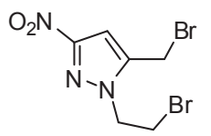
Ejemplo 113b (1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **113b**



113b

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico y un termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con **113a** (25,0 g, 175 mmol), DMF (250 ml), y carbonato de cesio (70,0 g, 215 mmol) y se calentó a 104 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió dibromoetano (329 g, 1,75 mol) en porciones (no exotérmico). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo se añadió lentamente una solución de KH_2PO_4 (40 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (450 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y el agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un 86 % de rendimiento (37,5 g) de **113b** en bruto en forma de un aceite de color naranja: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,85 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,66 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 3,83 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); MS (ESI+) *m/z* 249,9 (M+H).

Ejemplo 113c 1-(2-Bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol **113c**

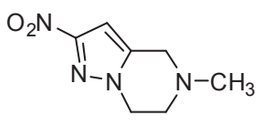


113c

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **113b** (37,0 g, 148 mmol) y cloroformo (160 ml). La reacción se enfrió a –5 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió tribromuro de fósforo (40,0 g, 148 mmol) en porciones. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a –5 °C y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml) hasta que se alcanzó un pH de 8,5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml) y las fases orgánicas

combinadas se lavaron con carbonato sódico acuoso saturado (2 × 50 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato sódico y el agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color amarillo que se disolvió con calentamiento suave en cloruro de metileno (60 ml). Se añadieron hexanos (aproximadamente 20 ml) y la solución se volvió turbia. La mezcla se calentó hasta que se formó un precipitado sólido, se añadió cloruro de metileno (9 ml) y la solución se volvió transparente. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después de 4 h los cristales resultantes se recogieron por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con una mezcla 1:2 enfriada en hielo de cloruro de metileno:hexanos (2 × 20 ml) para proporcionar 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol (19,7 g). Los filtrados combinados se evaporaron y el procedimiento se realizó de nuevo para proporcionar una cantidad adicional de 9,70 g de 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1H-pirazol. Los sólidos se combinaron y se secaron a alto vacío durante 18 h para proporcionar un 57 % de rendimiento (26,0 g) de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol **113c** en forma de cristales de color blanco: p.f. 95–97 °C; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93 (s, 1H), 4,63 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz).

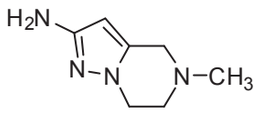
Ejemplo 113d 5-Metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina **113d**



113d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 1 l equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con THF (350 ml), **113c** (10,0 g, 32,2 mmol), solución 2 M de metilamina en THF (113 ml, 225 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después de este tiempo la reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, y el sólido resultante se agitó con una mezcla de acetato de etilo (75 ml) y carbonato potásico acuoso al 10 % (75 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato potásico acuoso al 10 % (75 ml), seguido de salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **113d** con un 97 % de rendimiento (5,70 g) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,62 (s, 1H), 4,28 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 3,67 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 2,52 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 183,0 (M+H).

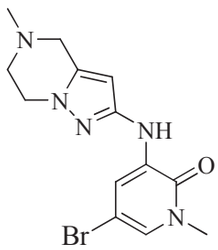
Ejemplo 113e 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-amina **113e**



113e

Un frasco reactor de Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 800 mg de peso en seco) y una solución de **113d** (4,00 g, 2,20 mmol) en etanol (160 ml). El frasco se unió a un hidrogenador de Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 45 psi (310 kPa) y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, el hidrógeno se evacuó, y se cargó nitrógeno en el frasco. Se añadió CELITE® 521 (1,0 g), y la mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® 521. La torta de filtro se lavó con etanol (2 × 75 ml), y los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un 99 % de rendimiento de **113e** (3,31 g) en forma de un sólido de color naranja: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,34 (s, 1H), 3,98 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 3,52 (s, 3H), 2,84 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 2,45 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 153,1 (M+H).

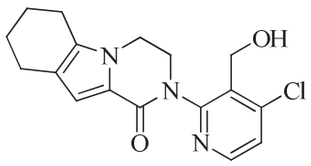
Ejemplo 113f 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2- ilamino)piridin-2(1*H*)-ona **113f**



113f

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **113e** (1,02 g, 6,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (2,15 g, 8,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (610 mg, 0,67 mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (775 mg, 1,34 mmol), carbonato de cesio (4,37 g, 13,6 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (15:1, V/V) para proporcionar **113f** (380 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 338.

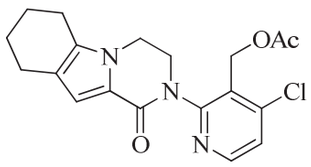
Ejemplo 113g 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **113g**



113g

A una solución de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (380 mg, 9,0 mmol) a 10 °C y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar **113g** en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 90 %). MS: $[M+H]^+$ 332.

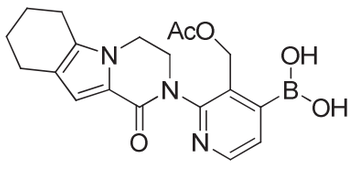
Ejemplo 113h Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metilo **113h**



113h

A una mezcla de **113g** (900 mg, 2,7 mol) y trietilamina (900 mg, 9,0 mol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (600 mg, 6,0 mol) mientras se agitaba a temperatura ambiente y se agitó durante otra 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar **113h** en forma de un sólido de color blanco (950 mg, 94 %). MS: $[M+H]^+$ 374.

Ejemplo 113i Acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **113i**

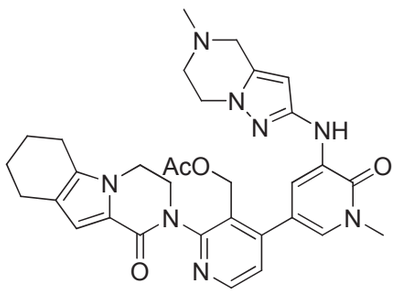


113i

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **113h** (950 mg, 2,5 mmol), Pin_2B_2 (1,6 g, 2,0 eq., 5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (230 mg, 0,1 eq., 0,25 mmol), X-phos (232 mg, 0,2 eq., 0,5 mmol), AcOK (735 mg, 3 eq., 7,5 mmol) y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 14 h.

A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con PE/EA = 3/1 (10 ml) para proporcionar **113i** en forma de un sólido de color amarillo (950 mg, 87 %). MS: $[M+H]^+$ 383.

Ejemplo 113j Acetato de (4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)piridin-3-il)metilo **113j**



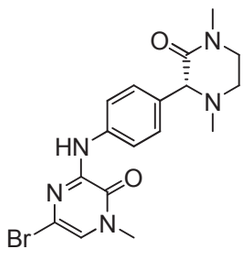
113j

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **113f** (190 mg, 0,56 mmol), **113i** (215 mg, 0,56 mmol), Pd (dppf)Cl_2 (47 mg, 0,056 mmol), NaOAc 1,0 M (93 mg, 1,12 mmol, 2,0 eq.), K_3PO_4 1,0 M (240 mg, 1,12 mmol, 2,0 eq.), y acetonitrilo (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, V/V) para proporcionar **113j** (300 mg, 94 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: $[M+H]^+$ 597.

Ejemplo 113 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona **113**

Una mezcla de **113j** (300 mg, 0,50 mmol) y LiOH·H_2O (120 mg, 2,50 mmol) en ^{i}PrOH/THF (1:1, 3 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **113** (91 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 555. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,01-5,02 (m, 1H), 4,61-4,62 (m, 1H), 4,48-4,49 (m, 1H), 4,32-4,33 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,86-3,87 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60-3,59 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,89-1,90 (m, 2H), 1,78-1,79 (m, 2H).

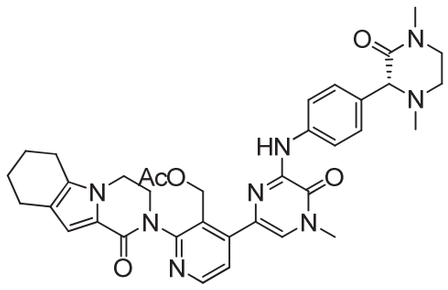
Ejemplo 114a (*R*)-5-Bromo-3-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-1-metilpirazin -2(1*H*)-ona **114a**



114a

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con (*R*)-3-(4-aminofenil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona (1,08 g, 5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (1,47 g, 5,5 mmol), diisopropiletilamina (1,94 g, 15 mmol) e ^{i}PrOH (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica se separó, se combinó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, V/V) para proporcionar **114a** (1,8 g, 90 %) en forma de un sólido de color rojo. LCMS: $[M+H]^+$ 406.

Ejemplo 114b Acetato de (*R*)-(4-(6-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)piridin-3-il)metilo **114b**



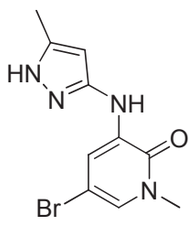
114b

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **114a** (228 mg, 0,56 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (215 mg, 0,56 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (47 mg, 0,056 mmol), NaOAc 1,0 M (93 mg, 1,12 mmol, 2,0 eq.), K_3PO_4 1,0 M (240 mg, 1,12 mmol, 2,0 eq.), y acetonitrilo (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, V/V) para proporcionar **114b** (360 mg, 96 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: $[M+H]^+$ 665.

Ejemplo 114 (*R*)-2-(4-(6-(4-(1,4-Dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona **114**

Una mezcla de **114b** (360 mg, 0,54 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (138 mg, 2,76 mmol) en $^{i}PrOH$/THF (1:1, 3 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **114** (72 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 623. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, *J* = 4,5, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,0, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,12-5,14 (m, 1H), 4,68-4,70 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,89-3,90 (m, 1H), 3,72-3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21-3,22 (m, 1H), 3,01-3,03 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,92 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H).

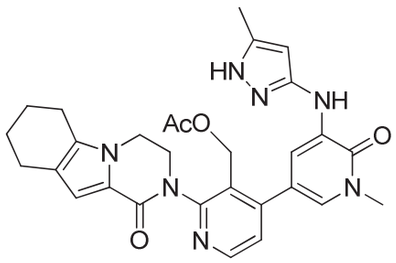
Ejemplo 115a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **115a**



115a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (1 g, 10 mmol) (1), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4 g, 15 mmol) (2), y carbonato de cesio (6,4 g, 20 mmol). Se añadieron Xantphos (400 mg, 0,8 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (700 mg, 0,8 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar **115a** (1,0 g, 35 %). MS: $[M+H]^+$ 283.

Ejemplo 115b 4-(1-Metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **115b**



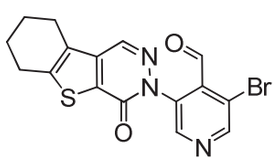
115b

Un tubo de cierre hermético se cargó con **115a** (280 mg, 1 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (420 mg, 1,1 mmol), $PdCl_2$(dppf) (41 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (100 mg), y NaOAc (50 mg) en CH_3CN (10 ml) y H_2O (3 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar **115b** con un 35 % de rendimiento (190 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: $[M+H]^+$ 542.

Ejemplo 115 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **115**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se cargó con **115b** (190 mg, 0,35 mol) en THF/iPA/H_2O (5 ml/5 ml/2 ml) y LiOH (85 mg, 3,5 mmol) mientras se agitaba. Esta mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. A continuación se añadieron 20 ml de H_2O y la mezcla se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener un sólido de color amarillo, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **115** en forma de un sólido de color blanco (48 mg, 30 % de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ 500. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, *J* = 6,0, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 6,0, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,59-3,86 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 4H), 2,25 (s, 3H) 1,88-1,77 (m, 4H).

Ejemplo 116a 3-Bromo-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-4-carbaldehído **116a**

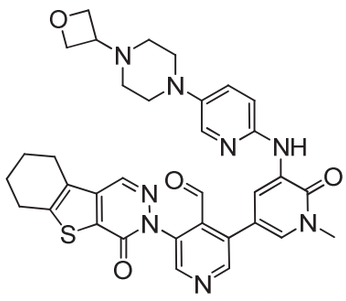


116a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (200 mg, 0,76 mmol), 8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191d** (160 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 1,5

mmol). Se añadieron yoduro cuproso CuI (100 mg, 0,76 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar **116a** (80 mg, 30 %). MS: $[M+H]^+$ 390.

Ejemplo 116b 3-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-4-carbaldehído **116b**



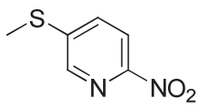
116b

Un tubo de cierre hermético se cargó con **116a** (80 mg, 0,20 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (96 mg, 0,20 mmol), $PdCl_2$(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K_3PO_4 (30 mg), y NaOAc (20 mg) en CH_3CN (5 ml) y H_2O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar **116b** con un 35 % de rendimiento (46 mg). MS: $[M+H]^+$ 651.

Ejemplo 116 4-Hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **116**

A una solución de **116b** (46 mg, 0,07 mmol) a 0 °C en metanol (4 ml) se añadió borohidruro sódico (20 mg, 0,7 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **116** (12 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 653. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,0,1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 2H), 4,46-4,44 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,06 (t, *J* = 4,5, 4H), 2,94-2,93 (m, 2H), 2,85-2,84 (m, 2H), 2,38 (t, *J* = 4,0, 4H), 1,89-1,84 (m, 4H).

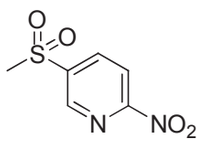
Ejemplo 117a 5-(Metiltio)-2-nitropiridina **117a**



117a

A una mezcla de 5-cloro-2-nitropiridina (3 g, 18 mmol) en MeOH (20 ml), se añadió metanotiolato sódico (1,4 g, 20 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar **117a** en bruto en forma de un sólido de color amarillo (2 g, 66 %) sin purificación para la siguiente etapa. MS: $[M+H]^+$ 171.

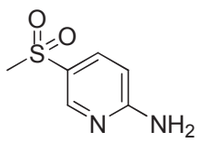
Ejemplo 117b 5-(Metilsulfonil)-2-nitropiridina **117b**



117b

A una mezcla de **117a** (260 mg, 0,5 mmol) en ácido acético (15 ml) se añadió H_2O_2 (ac. 30 %) (7,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 25 °C. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc y se concentró hasta un líquido de color amarillo pálido, y se purificó mediante gel de sílice con (EtOAc/PE: 1:3) para obtener **117b** (2 g, 86 %). MS: $[M+H]^+$ 203.

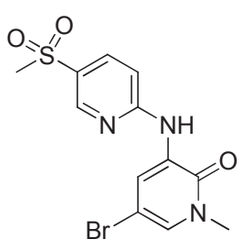
Ejemplo 117c 5-(Metilsulfonil)piridin-2-amina **117c**



117c

Una mezcla de **117b** (2 g, 10 mmol), MeOH (10 ml), y Pd/C (120 mg) en metanol (8 ml) se agitó a 25 °C en atmósfera de H_2 (50 psi, 345 kPa) durante una noche. El Pd/C se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener **117c** (1,7 g, 98 %). MS: $[M+H]^+$ 173.

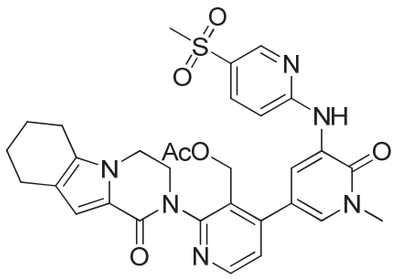
Ejemplo 117d 5-Bromo-1-metil-3-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **117d**



117d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), **117c** (1,7 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,2 g, 20 mmol) y carbonato de cesio (6,4 g, 20 mmol). Se añadieron Xantphos (300 mg, 0,8 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (500 mg, 0,8 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h (horas). Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar **117d** (1 g, 30 %). MS: $[M+H]^+$ 358.

Ejemplo 117e Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metilo **117e**



117e

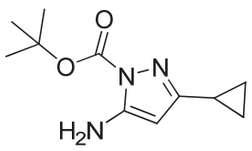
Un tubo de cierre hermético se cargó con **117d** (100 mg, 0,28 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (115 mg, 0,3 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (25 mg, 0,03 mmol), K_3PO_4 (126 mg, 0,6 mmol), y NaOAc (60 mg, 0,6 mmol) en MeCN (8 ml) y H_2O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por columna ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (20:1) para proporcionar **117e** (100 mg, 40 %). MS: $[M+H]^+$ 617.

Ejemplo 117 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **117**

Un matraz de compuesto de fondo redondo de boca única de 100 ml se cargó con **117e** (100 mg, 0,2 mol) en THF/iPA/H_2O (5 ml/5 ml/2 ml) y LiOH (50 mg, 2 mmol) mientras se agitaba. Esta mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h. A continuación se añadieron 20 ml de H_2O y la mezcla se extrajo con EA (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener un sólido de color amarillo, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase inversa para

proporcionar **117** en forma de un sólido de color blanco (72 mg, 90 % de rendimiento). MS: $[M+H]^+$ 575. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,39 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,0,1H), 8,60 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,5, 4,0, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,49-7,47 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,99 (t, *J* = 4,5, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 4H).

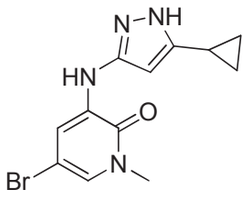
Ejemplo 118a 5-Amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo **118a**



118a

A una mezcla de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (0,25 g, 2 mmol) y K_2CO_3 (0,828 g, 6 mmol) en THF (5 ml) se añadió $(Boc)_2O$ (0,436 g, 2 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna ultrarrápida eluyendo con 6:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **118a** en forma de un sólido de color blanco (240 mg, 54 %). LCMS: $(M\text{-}Boc)^+$ 124.

Ejemplo 118b 5-Bromo-3-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **118b**

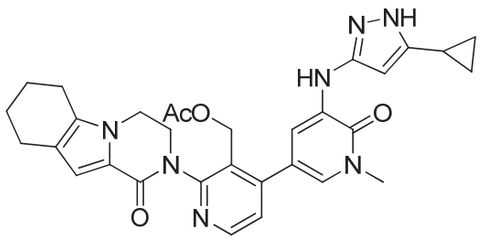


118b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), **118a** (455 mg, 1,95 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,40 g, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (1,22 g, 3,75 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (87 mg, 0,15 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (70 mg, 0,075 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 50:1 de DCM/MeOH para

proporcionar **118b** en forma de un sólido de color amarillo (320 mg, 50 %). LCMS: $(M+H)^+$ 309. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,5, 1H), 5,77 (d, *J* = 2, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

Ejemplo 118c Acetato de (4-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metilo **118c**



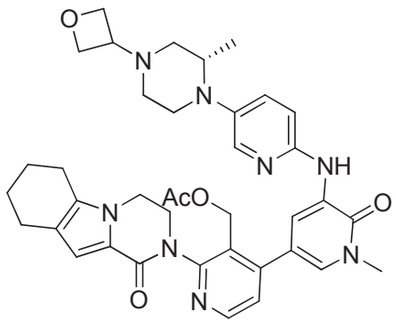
118c

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **118b** (310 mg, 1 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-4-ilborónico **113i** (385 mg, 1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (80 mg, 0,1 mmol), K_3PO_4 (424 mg, 2 mmol), NaOAc (165 mg, 2 mmol), CH_3CN (15 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h. Se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1, V/V) para proporcionar **118c** (400 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 569.

Ejemplo 118 2-(4-(5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **118**

Una mezcla de **118c** (350 mg, 0,62 mmol) y $LiOH{\cdot}H_2O$ (260 mg, 6,2 mmol) en ^iPrOH/THF (1:1, 3 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **118** (200 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 526. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5, 1H), 8,05 (d, *J* = 2, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2, 1H), 7,31 (d, *J* = 5, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,81 (d, *J* = 2, 1H), 4,95 (t, *J* = 5, 1H), 4,49-4,51 (m, 1H), 4,38-4,40 (m, 1H), 4,19-4,21 (m, 3H), 3,85-3,87 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,61-2,62 (m, 1H), 2,56-2,57 (m, 1H), 2,48-2,49 (m, 2H), 1,81-1,82 (m, 3H), 1,70-1,71 (m, 2H), 0,88-0,89 (m, 2H), 0,63-0,64 (m, 2H).

Ejemplo 119a Acetato de (*S*)-(4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **119a**



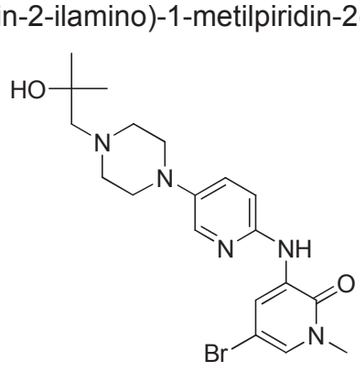
119a

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para **118c**, se hicieron reaccionar acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **113i** (250 mg) y (*S*)-5-bromo-1-metil-3-(3-metil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **130e** (233 mg) para obtener **119a** en forma de un sólido de color amarillo (230 mg, 62 %). LCMS: $[M+H]^+$ 693.

Ejemplo 119 (*S*)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **119**

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para **118**, la hidrólisis de acetato de **119a** con $LiOH{\cdot}H_2O$ en $^{i}PrOH$/THF (1:1) y H_2O, proporcionó **119** en forma de un sólido de color blanco (184 mg, 85 %). LCMS: $[M+H]^+$ 651. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,0, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 9,0, 1H), 5,04-5,06 (m, 1H), 4,62-4,73 (m, 5H), 4,51 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (t, *J* = 6,0, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,07-3,12 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 7H), 2,24 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,5, 3H).

Ejemplo 120a 5-Bromo-3-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **120a**

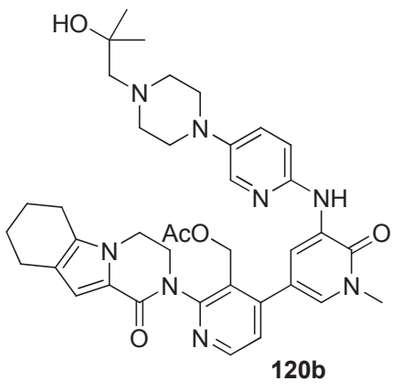


120a

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (500 mg, 1,37 mmol), 2,2-dimetiloxirano (990 mg, 13,7 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,11 mmol), y CH_3CN

(15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 15 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El compuesto **120a** en bruto obtenido de ese modo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (460 mg, 77 %). LCMS: $[M+H]^+$ 437.

Ejemplo 120b Acetato de (4-(5-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **120b**



120b

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para la preparación de **118c**, la relación de **120a** (435 mg, 1,0 mmol) y ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (383 mg, 1 mmol) proporcionó **120b** (437 mg, 63 %). LCMS: $[M+H]^+$ 696.

Ejemplo 120 2-(4-(5-(5-(4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **120**

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para la preparación de **118**, la hidrólisis de acetato de **120b** (70 mg, 0,1 mmol) con $LiOH{\cdot}H_2O$ en $^{i}PrOH$/THF (1:1) y H_2O, proporcionó **120** (27 mg, 42 %) en forma de un sólido de color gris. LCMS: $[M+H]^+$ 653. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 3, 1H), 8,50 (d, J = 5, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3, 1H), 7,46 (d, J = 2, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, J = 9,1H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,87-3,88 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,03-3,05 (m, 4H), 2,64-2,66 (m, 5H), 2,61-2,63 (m, 1H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,70-1,71 (m, 4H), 1,10 (s, 6H).

Ejemplo 121a 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **121a**

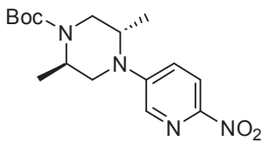
Un matraz se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (88 mg, 0,27 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (125 mg, 0,27 mmol), $PdCl_2$(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K_3PO_4 (30 mg), en THF (5 ml) y H_2O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó

a reflujo durante 4 h, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar **121a** (90 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 633.

Ejemplo 121 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **121**

A 0 °C, a una suspensión de **121a** (76 mg, 0,12 mmol) en metanol (4 ml) se añadió borohidruro sódico (20 mg, 0,7 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **121** (56 mg, 74 %). LCMS: $[M+H]^+$ 635. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 8,66 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,93 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,0, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,67 (d, *J* = 6,0, 1H), 5,08 (d, *J* = 11,5, 1H), 4,67-4,72 (m, 4H), 4,51 (d, *J* = 12,0, 1H), 4,35 (t, *J* = 12,0, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,16-3,17 (m, 4H), 2,70-2,74 (m, 4H), 2,52-2,53 (m, 4H), 1,94-1,95 (m, 2H), 1,84-1,86 (m, 2H).

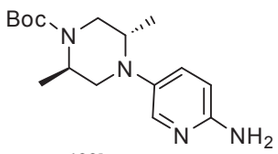
Ejemplo 122a (*2R*,*5S*)-2,5-Dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **122a**



122a

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **101g**, se hicieron reaccionar (*2R*,*5S*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 6,0 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (1212 mg, 6,0 mmol) para obtener **122a** en forma de un sólido de color amarillo (1500 mg, 75 %). LCMS: $[M+H]^+$ 337.

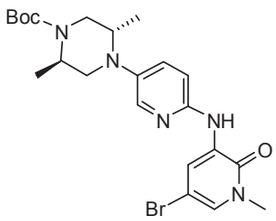
Ejemplo 122b (*2R*,*5S*)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **122b**



122b

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **101h**, la reacción de **122a** (1,5 g, 4,46 mmol) proporcionó **122b** en forma de un sólido de color amarillo (1130 mg, 83 %). LCMS: $[M+H]^+$ 307.

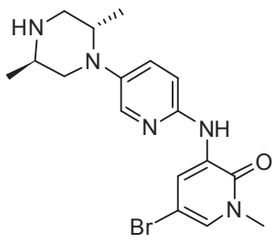
Ejemplo 122c (2R,5S)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **122c**



122c

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **101i**, la reacción de **122b** (766 mg, 2,50 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (668 mg, 2,50 mmol) proporcionó **122c** en forma de un sólido de color amarillo (978 mg, 79 %). LCMS: $[M+H]^+$ 492.

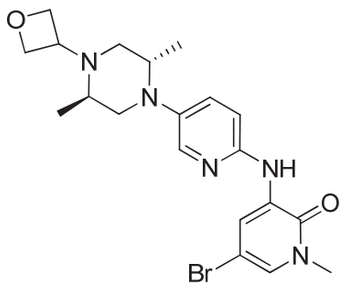
Ejemplo 122d (*2R*,*5S*)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **122d**



122d

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **101j**, la reacción de **122c** (978 mg, 1,99 mmol) proporcionó **122d** en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 90 %). LCMS: $[M+H]^+$ 392.

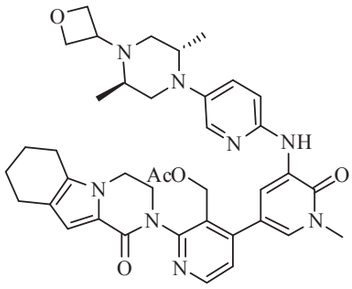
Ejemplo 122e 5-Bromo-3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **122e**



122e

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **101k**, la reacción de **122d** (700 mg, 1,79 mmol), proporcionó **122e** en forma de un sólido de color amarillo (723 mg, 91 %). LCMS: $[M+H]^+$ 448.

Ejemplo 122f Acetato de (4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **122f**



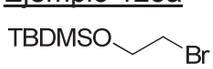
122f

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **113j**, la reacción de **122e** (723 mg, 1,62 mmol) y ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (613 mg, 1,62 mmol) proporcionó **122f** en forma de un sólido de color amarillo (464 mg, 41 %). LCMS: $[M+H]^+$ 707.

Ejemplo 122 2-(4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **122**

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **113**, la hidrólisis de **122f** (464 mg, 0,66 mmol) con hidróxido de litio proporcionó **122** en forma de un sólido de color blanco (83 mg, 20 %). LCMS: $[M+H]^+$ 665. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0,1H), 8,03 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,0, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,77-4,72 (m, 2H), 4,68-4,61 (m, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,19 (s, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,48 (s, 1H), 1,99-1,90 (m, 3H), 1,80 (s, 2H), 0,91 (t, *J* = 5,5, 6H)

Ejemplo 123a (2-Bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano **123a**

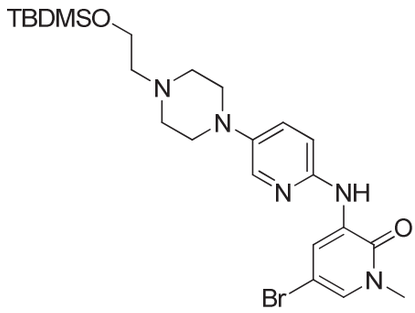


123a

A una solución de 2-bromoetanol (5,0 g, 40,3 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (9,1 g, 60,5 mmol) seguido de la adición de trietilamina (8,14 g, 80,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (49,2 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por

cromatografía en columna eluyendo con PE:EA (50:1) para proporcionar **123a** en forma de un aceite incoloro (6,0 g, 62,4 %). LCMS: $(M+H)^+$ 241.

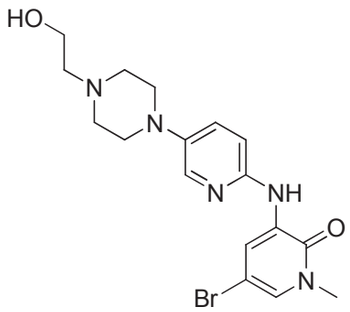
Ejemplo 123b 5-Bromo-3-(5-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **123b**



123b

A una suspensión de **123a** (231 mg, 0,96 mmol) en MeCN (40 ml) a 70 °C se añadió 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (350 mg, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1) para proporcionar **123b** en forma de un sólido de color amarillo (452 mg, 90 %). MS: $[M+H]^+$ 524,7.

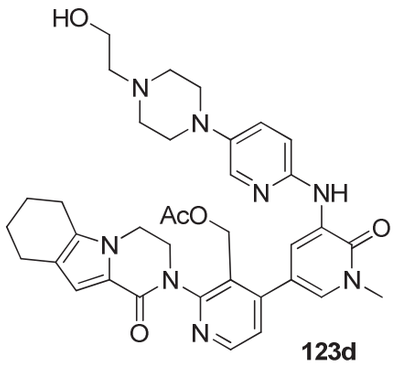
Ejemplo 123c 5-Bromo-3-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **123c**



123c

A una suspensión de **123b** (300 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente en MeOH (20 ml) se añadió ácido L(-)-canforsulfónico (199 mg, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar **123c** (325 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 408,7.

Ejemplo 123d Acetato de (4-(5-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **123d**



123d

Un tubo de cierre hermético se cargó con **123c** (200 mg, 0,49 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico (**113i**) (188 mg, 0,49 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg, 0,049 mmol), K_3PO_4 (208 mg, 0,98 mmol), NaOAc (133 mg, 0,98 mmol), H_2O (3 ml), y MeCN (50 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de DCM/MeOH para proporcionar **123d** (187 mg, 57 %). MS: $[M+H]^+$ 667,7.

Ejemplo 123 2-(4-(5-(5-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **123**

Una mezcla de **123d** (187 mg, 0,28 mmol) y LiOH (235 mg, 5,6 mmol) en iPrOH/THF (1:1, 3,5 ml) y H_2O (0,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **123** (40 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 625,4. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,5, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 10, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,34 -4,29 (m, 1H), 4,12 -4,09 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 5H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,74-2,54 (m, 10H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 3H).

Ejemplo 124a 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a**

A una suspensión de 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (641 mg, 2,9 mmol) y 8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191d** (400 mg, 1,94 mmol) en dioxano (20 ml) se añadieron K_2CO_3 (536 mg, 3,88 mmol), CuI (369 mg, 1,94 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (471 mg, 1,96 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió H_2O (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con PE:EA (5:1) para proporcionar **124a** (230 mg, 34 %). LCMS: $[M+H]^+$ 346.

Ejemplo 124b 4-[1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124b**

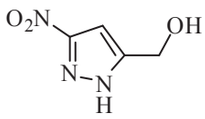
Un matraz de fondo redondo se cargó con **124a**, 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (271 mg, 0,58 mmol), $PdCl_2$(dppf) (50 mg, 0,06 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (323 mg, 1,16 mmol), THF (15 ml), y H_2O (5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **124b** en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 53 %). LCMS: $[M+H]^+$ 651.

Ejemplo 124 3-Hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **124**

Una mezcla de 4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124b** (200 mg, 0,31 mmol), $NaBH_4$ (35 mg, 0,92 mmol) y CH_3OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo a continuación con CH_2Cl_2 (10 ml x 2). El extracto de CH_2Cl_2 combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **124** (100 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 653. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,46-8,48 (m, 2 H), 7,88 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,37-7,39 (m, 1 H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,85-4,87 (m, 1 H), 4,55-4,57 (m, 2 H), 4,45-4,47 (m,

2 H), 3,67-4,39 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,42-3,45 (m, 1 H), 3,06-3,08 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H), 2,87 (s, 2 H), 2,38-2,40 (m, 4 H), 1,87-1,89 (m, 4 H).

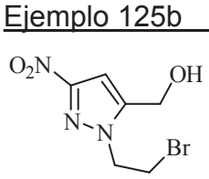
Ejemplo 125a (3-Nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **125a**



125a

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmol) y THF (420 ml) y se enfrió a –5 °C usando un baño de hielo/acetona. Se añadió solución de complejo borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmol) a una velocidad que mantuviera la temperatura interna de la reacción por debajo de 5 °C. Después de que se completara la adición el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a –5 °C usando un baño de hielo/acetona, se añadieron agua (70 ml) y ácido clorhídrico 4 N (70 ml) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h para destruir el complejo de borano con pirazol. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se añadió acetato de etilo (175 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, el agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **125a** con un 94 % de rendimiento (24,0 g) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,90 (s a, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 4,53 (d, 2H, J = 5,1 Hz); MS (ESI+) *m/z* 144,0 (M+H).

Ejemplo 125b (1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **125b**



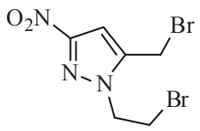
125b

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico y un termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con **125a** (25,0 g, 175 mmol), DMF (250 ml), y carbonato de cesio (70,0 g, 215 mmol) y se calentó a 104 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió dibromoetano (329 g, 1,75 mol) en porciones (no exotérmico). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo se añadió lentamente una solución de

KH_2PO_4 (40 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (450 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y el agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un 86 % de rendimiento (37,5 g) de **125b** en bruto en forma de un aceite de color naranja: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,85 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,66 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 3,83 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); MS (ESI+) *m/z* 249,9 (M+H).

Ejemplo 125c 1-(2-Bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol

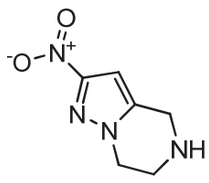
125c



125c

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **125b** (37,0 g, 148 mmol) y cloroformo (160 ml). La reacción se enfrió a –5 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió tribromuro de fósforo (40,0 g, 148 mmol) en porciones. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a –5 °C y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml) hasta que se alcanzó un pH de 8,5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con carbonato sódico acuoso saturado (2 × 50 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato sódico y el agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color amarillo que se disolvió con calentamiento suave en cloruro de metileno (60 ml). Se añadieron hexanos (aproximadamente 20 ml) y la solución se volvió turbia. La mezcla se calentó hasta que se formó un precipitado sólido, se añadió cloruro de metileno (9 ml) y la solución se volvió transparente. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después de 4 h los cristales resultantes se recogieron por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con una mezcla 1:2 enfriada en hielo de cloruro de metileno:hexanos (2 × 20 ml) para proporcionar 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol (19,7 g). Los filtrados combinados se evaporaron y el procedimiento se realizó de nuevo para proporcionar una cantidad adicional de 9,70 g de 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1H-pirazol. Los sólidos se combinaron y se secaron a alto vacío durante 18 h para proporcionar un 57 % de rendimiento (26,0 g) de **125c** en forma de cristales de color blanco: p.f. 95–97 °C; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93 (s, 1H), 4,63 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz).

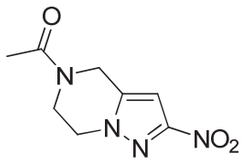
Ejemplo 125d 2-Nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **125d**



125d

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **125c** (4 g, 12,9 mmol) y solución 0,5 M de amoniaco en dioxano (200 ml). La mezcla resultante se calentó cuidadosamente a 50 °C durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron H_2O (50 ml) y EtOAc (50 ml) al residuo. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un rendimiento de un 100 % (2,1 g) de **125d** en bruto.

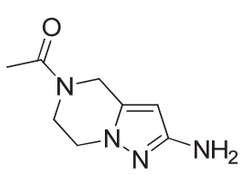
Ejemplo 125e 1-(2-Nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona **125e**



125e

Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con **125d** (2,1 g, 12,9 mmol), trietilamina (5,5 ml, 38,7 mmol), cloruro de acetilo (1,1 ml, 15,5 mmol) y CH_2Cl_2 (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron H_2O (50 ml) y EtOAc (50 ml) al residuo. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml). Los extractos acuosos combinados se extrajeron de nuevo con 9:1 de CH_2Cl_2:MeOH (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 – 9:1 de CH_2Cl_2: MeOH para proporcionar un 84 % de rendimiento (2,3 g) de **125e**.

Ejemplo 125f 1-(2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona **125f**

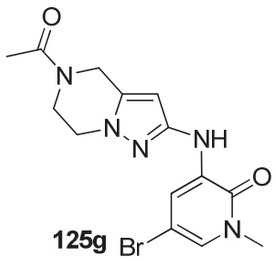


125f

Un frasco de hidrogenación de Parr de 500 ml se cargó con **125e** (2,3 g, 10,9 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 570 mg de peso en seco) y etanol (100 ml). El frasco se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 50

psi (345 kPa) y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación de Parr. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® 521 lavando con 1:1 de CH_2Cl_2:MeOH (500 ml). La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un 95 % de rendimiento (1,9 g) de **125f** en bruto.

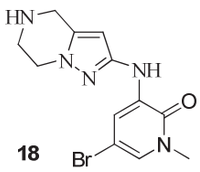
Ejemplo 125g 3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **125g**



125g

Un tubo de cierre hermético se equipó con un agitador magnético y se cargó con **125f** (860 mg, 4,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,8 g, 6,7 mmol) y carbonato de cesio (3,4 g, 10,5 mmol) en 1,4-dioxano (67 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución durante 30 min, se añadieron Xantphos (330 mg, 0,6 mmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (300 mg, 0,3 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadieron H_2O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 – 60:35:5 de CH_2Cl_2:Et_2O:MeOH para proporcionar un 41 % de rendimiento de **125g** (720 mg).

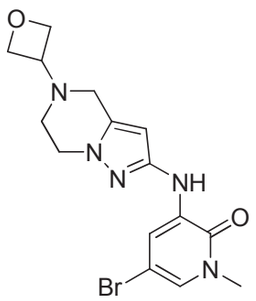
Experimento 125h 5-Bromo-1-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **125h**



18

Un matraz de fondo redondo de 50 ml con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **125g** (250 mg, 0,7 mmol), NaOH acuoso (5 N, 6 ml), y etanol (6 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un 91 % de rendimiento (200 mg) de **125h** en bruto.

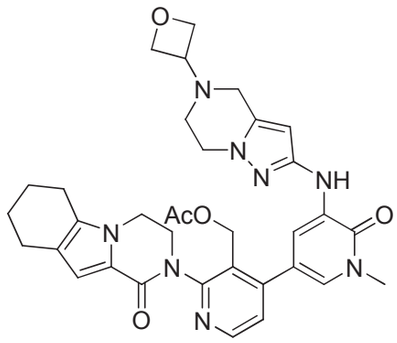
Ejemplo 125i 5-Bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **125i**



125i

El compuesto **125i** se sintetizó usando el mismo procedimiento que **101k**, donde se mezclaron 5-bromo-1-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (**125h**) (250 mg, 0,78 mmol) y oxetan-3-ona (600 mg, 8,3 mmol) en metanol (8 ml). Se añadieron cianoborohidruro sódico (148 mg, 3 mmol) y cloruro de cinc (165 mg, 1,5 mmol) en metanol (8 ml), y la reacción se calentó a 48 °C durante 12 horas. El procesamiento y la cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 60:35:5 de cloruro de metileno/éter dietílico/metanol) proporcionan un 34 % de rendimiento (100 mg) de 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (**125i**) en forma de un sólido de color verde claro: MS (ESI+) *m/z* 382,1 (M+H).

Ejemplo 125j Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **125j**



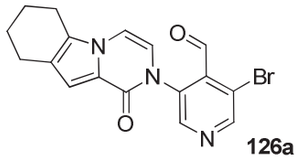
125j

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **113j**, se hicieron reaccionar ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) y **125i** (198 mg, 0,52 mmol) para obtener **125j** en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 60 %). LCMS: $[M+H]^+$ 639.

Ejemplo 125 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **125**

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 123, se hidrolizó **125j** (200 mg 0,31 mmol) con hidróxido de litio para obtener **125** en forma de un sólido de color blanco (116 mg, 62 %). LCMS: $[M+H]^+$ 597. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,5, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,02 (t, *J* = 6,5, 1H), 4,75 (t, *J* = 6,5, 2H), 4,67 (t, *J* = 6,5, 2H), 4,61-4,63 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 4H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (d, *J* = 4,5, 2H), 2,82 (t, *J* = 4,5, 2H), 2,50-2,62 (m, 4H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 2H).

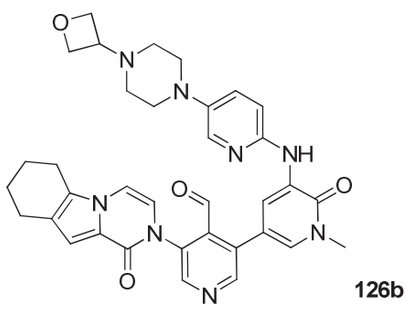
Ejemplo 126a 3-Bromo-5-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **126a**



126a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldehído (604 mg, 2,28 mmol), 6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (142 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (485 mg, 1,5 mmol). Se añadieron CuI (143 mg, 0,76 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc/PE (1:2) para proporcionar **126a** (100 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 372.

Ejemplo 126b 3-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **126b**



126b

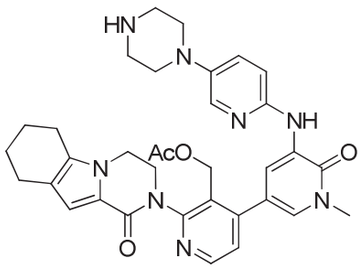
Un tubo de cierre hermético se cargó con **126a** (100 mg, 0,27 mmol),1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (125 mg, 0,27 mmol), $PdCl_2$(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K_3PO_4 (30 mg), y NaOAc (20 mg) en CH_3CN (5 ml) y H_2O (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, y a

continuación se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10:1 de DCM/MeOH para proporcionar **126b** (80 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 633.

Ejemplo 126 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **126**

A una suspensión de **126b** (76 mg, 0,12 mmol) a 0 °C en metanol (4 ml) se añadió borohidruro sódico (20 mg, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **126** (28 mg, 37 %). LCMS: $[M+H]^+$ 635. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,82 -6,78 (m, 2H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,55 (t, *J* = 6,0, 2H), 4,45 (t, *J* = 6,0, 2H), 4,41-4,29 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,06 (t, *J* = 4,5, 4H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,38 (t, *J* = 4,5, 4H), 1,86-1,75 (m, 4H).

Ejemplo 127a Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **127a**



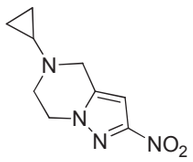
127a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (200 mg, 0,55 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (210 mg, 0,55 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg, 0,055 mmol), K_3PO_4 (284 mg, 1,65 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (33:1) para proporcionar **127a** en forma de un sólido de color pardo (200 mg, 58,3 %).MS: $[M+H]^+$ 623,7.

Ejemplo 127 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **127**

Una mezcla de **127a** (190 mg, 0,31 mmol) y LiOH (571 mg, 13,6 mmol) en ^{i}PrOH/THF (1:1, 3,5 ml) y H_2O (0,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **127** (50 mg, 26,9 %). MS: $[M+H]^+$ 581,3. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,5, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0,1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0,1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,0, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,05-3,06 (m, 8H), 2,62-2,56 (m, 4H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 3H).

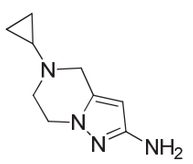
Ejemplo 128a 5-Ciclopropil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **128a**



128a

Una mezcla de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **113c** (4 g, 12,9 mmol) y ciclopropanamina (7,35 g, 129 mmol) en THF (40 ml) se agitó a 30 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con THF (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **128a** (2,68 g, 99 %). MS: $[M+H]^+$ 209.

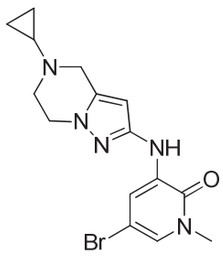
Ejemplo 128b 5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **128b**



128b

Una mezcla de **128a** (2,68 g, 12,9 mmol), Fe (3,6 g, 64,4 mmol) y NH_4Cl (4,1 g, 77,4 mmol) en etanol (30 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con etanol (150 ml). El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con metanol/cloruro de metileno (1/7). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó sobre Combi-flash en fase inversa para obtener **128b** (1,8 g, 75 %). MS: $[M+H]^+$ 179.

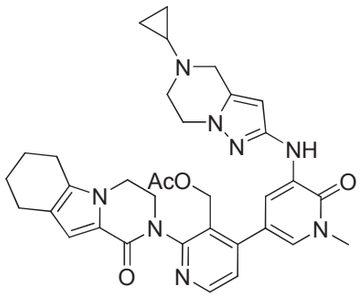
Ejemplo 128c 5-Bromo-3-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **128c**



128c

Una mezcla de **128b** (1,39 g, 7,8 mmol), Xantphos (450 mg, 0,78 mmol), Pd_2dba_3 (476 mg, 0,52 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,72 g, 6,5 mmol) y Cs_2CO_3 (6,3 mg. 19,5 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la finalización de la reacción la mezcla se retiró por filtración y el sólido se lavó con metanol (60 ml). El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó sobre Combi-flash en fase inversa para obtener **128c** (0,84 g, 30 %). MS: $[M+H]^+$ 364.

Ejemplo 128d Acetato de (4-(5-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **128d**



128d

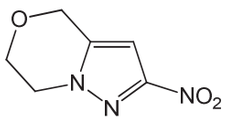
Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 113j, la reacción de **128c** (230 mg, 0,6 mmol) y ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (218 mg, 0,6 mmol) proporcionó **128d** en forma de un sólido de color amarillo (331 mg, 89 %). LCMS: $[M+H]^+$ 623.

Ejemplo 128 2-(4-(5-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **128**

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 113, se hidrolizó **128d** (331 mg, 0,53 mmol) con hidróxido de litio para proporcionar **128** en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 20 %). LCMS: $[M+H]^+$ 581. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,03-5,02 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,16-4,03 (m, 4H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,12-3,10

(m, 2H), 2,61-2,57 (m, 4H), 1,90 (d, *J* = 5,5, 3H), 1,79 (s, 2H), 0,56 (d, *J* = 6,0, 2H), 0,53 (s, 2H)

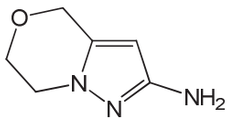
Ejemplo 129a 2-Nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina **129a**



129a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **113c** (3,00 g, 9,59 mmol) y ácido bromhídrico acuoso 4 M (120 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 6 ml, y el residuo se agitó en hidróxido sódico acuoso 2 M (40 ml) durante 2 h. Después de este tiempo se añadió cloruro de metileno (40 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un 62 % de rendimiento (1,01 g) de **129a** en forma de un sólido de color blanco: p.f. 110–112 °C; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,68 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,20 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz); MS (ESI+) *m/z* 170,0 (M+H).

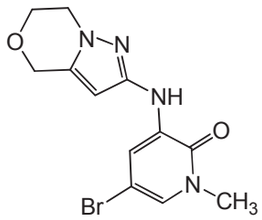
Ejemplo 129b 6,7-Dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **129b**



129b

Un frasco de hidrogenación de Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **129a** (1,01 g, 5,92 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 125 mg de peso en seco) y etanol (50 ml). El frasco se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 25 psi (172 kPa) y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación de Parr. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® 521 y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando 400 cc de gel de sílice y eluyendo con un 3 % de metanol en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían **129b** se recogieron para proporcionar, después de concentración a presión reducida, un 73 % de rendimiento (601 mg) de **129b** en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 74–76 °C RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$ δ 5,37 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 3,98 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 3,57 (s a, 2H); MS (ESI+) *m/z* 140,4 (M+H).

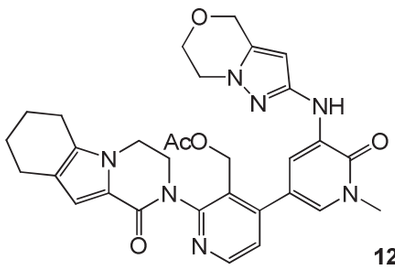
Ejemplo 129c 5-Bromo-3-(6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona **129c**



129c

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó con 1,4-dioxano (20 ml), **129b** (600 mg, 4,31 mmol), 3,5-dibromo-1-metil piridina–2(1H)-ona (1,44 g, 5,40 mmol) y carbonato de cesio (3,08 g, 9,48 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (300 mg, 0,52 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (320 mg, 0,35 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml) y se filtró. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando 500 cc de gel de sílice y eluyendo con un 1 % de metanol en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían **129c** se recogieron para proporcionar, después de concentración a presión reducida, un 31 % de rendimiento (433 mg) de **129c** en forma de un sólido de color verde: p.f. 195–197 °C; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 5,65 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,61 (s, 5H); MS (ESI+) *m/z* 324,9 (M+H).

Ejemplo 129d Acetato de (4-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **129d**



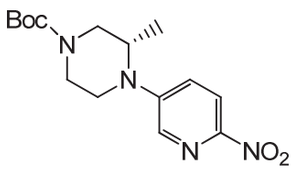
129d

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 113j, la reacción de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) y **129c** (170 mg, 0,52 mmol) proporcionó **129d** en forma de un sólido de color amarillo (185 mg, 61 %). LCMS: $[M+H]^+$ 584.

Ejemplo 129 2-(4-(5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **129**

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 113, se hidrolizó **129d** (180 mg 0,31 mmol) con hidróxido de litio para obtener **129** en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 62 %). LCMS: $[M+H]^+$ 542. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,03 (d, *J* = 6,5, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 6H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 4H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

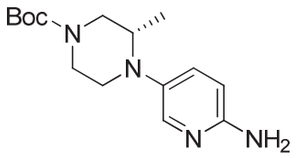
Ejemplo 130a (*3S*)-3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **130a**



130a

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **101 g**, la reacción de 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol) y (*3S*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 50 mmol) proporcionó **130a** en forma de un sólido de color amarillo (8,05 g, 50 %). LCMS: $[M+H]^+$ 323.

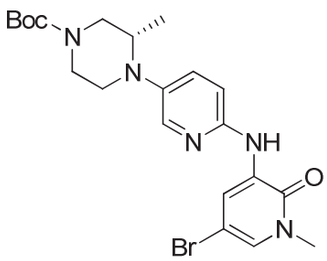
Ejemplo 130b (3S)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **130b**



130b

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **101h**, la hidrogenación de **130a** (5,8 g) proporcionó **130b** en forma de un sólido de color pardo (4,9 g, 96 %). LCMS: $[M+H]^+$ 293.

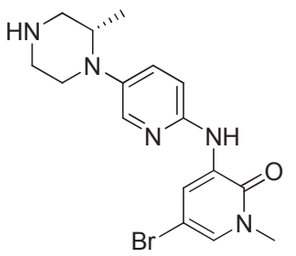
Ejemplo 130c (3S)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino) piridina-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **130c**



130c

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **101i**, la reacción de **130b** (4,0 g) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g) proporcionó **130c** en forma de un sólido de color amarillo (5,4 g, 83 %). LCMS: $[M+H]^+$ 478.

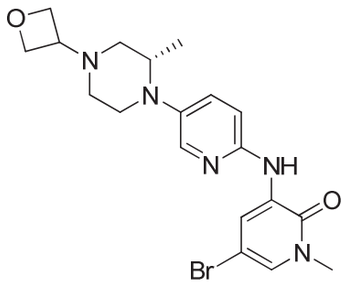
Ejemplo 130d (3S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona **130d**



130d

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **101j**, la hidrólisis ácida del grupo Boc de **130c** (3,1 g) proporcionó **130d** en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 95 %). LCMS: $[M+H]^+$ 380.

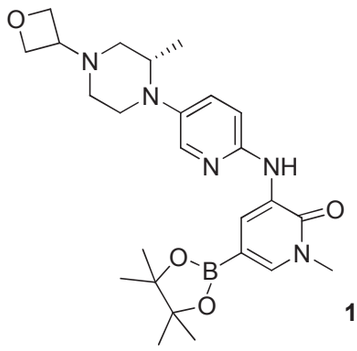
Ejemplo 130e (3S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il) piridina-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **130e**



130e

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **101k**, la aminación reductora de **130d** (2,35 g) con oxetan-3-ona (0,4 ml) proporcionó **130e** en forma de un sólido de color amarillo (2,6 g, 98 %). LCMS: $[M+H]^+$ 434.

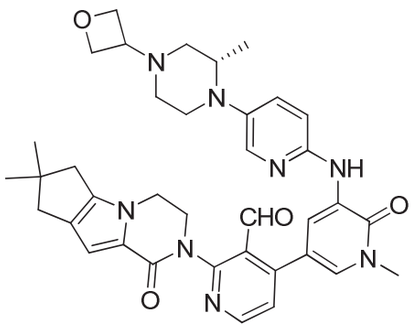
Ejemplo 130f (3S)-1-Metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f**



130f

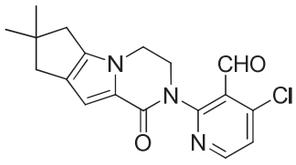
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **130e** (1,0 g, 1,0 eq., 2,3 mmol), Pin_2B_2 (1,46 g, 2,50 eq., 5,75 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (105 mg, 0,05 eq., 0,125 mmol), X-Phos (93 mg, 0,1 eq., 0,23 mmol), AcOK (676 mg, 3,0 eq., 6,9 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 3:1 de PE/EA (80 ml) para proporcionar **130f** en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 90 %). MS: $[M+H]^+$ 482.

Ejemplo 130g (3S)-4-[1-Metil-5-({5-[2-metil 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **130g**



130g

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **130f** (420 mg, 1,0 eq., 0,44 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (200 mg, 2 eq., 0,88 mmol):

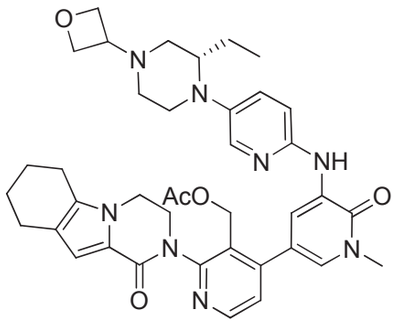


, $PdCl_2$(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,044 mmol), K_3PO_4 (279 mg, 3 eq., 1,32 mmol) y THF (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 3:1 de PE/EA (80 ml) para proporcionar **130g** (90 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 663.

Ejemplo 130 (3S)-10-[4-[1-Metil-5-({5-[2-metil 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **130**

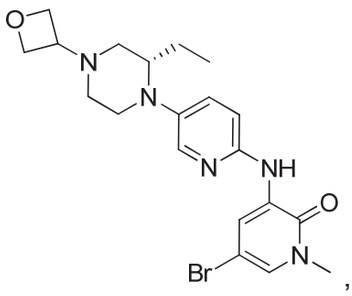
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **130g** (90 mg, 1 eq., 0,11 mmol), LiOH (7,9 mg, 3 eq., 0,33 mmol), i-PrOH (3 ml), THF (3 ml) y H_2O (2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **130** (40 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 665,4. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,84-7,83 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,31 (dd, *J* = 3,0, 9,0, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,51-4,29 (m, 2H), 4,16-4,15 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,06 - 3,08 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 7H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,98 (d, *J* = 6,5, 3H).

Ejemplo 131a Acetato de (S)-(4-(5-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **131a**



131a

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con (*S*)-5-bromo-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **161e** (269 mg, 0,60 mmol):



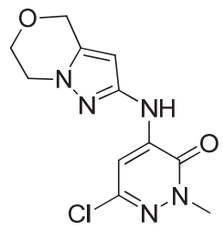
, **113i** (230 mg, 0,60 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 0,03 mmol), NaOAc (98 mg, 1,2 mmol), K_3PO_4 (254 mg, 1,2 mmol) y acetonitrilo (4 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (25:1, V/V) para proporcionar **131a** (150 mg, 40 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: $[M+H]^+$ 707.

Ejemplo 131 (S)-2-(4-(5-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **131**

Una mezcla de **131a** (150 mg, 0,21 mmol) y LiOH (50 mg, 2,1 mmol) en ^iPrOH/THF (1:1, 4 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **131** (26 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 665. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,5, 2H), 7,38 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,0,1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,5, 1H), 4,73-4,64 (m, 5H), 4,50 (s, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 1H),

3,13 (t, *J* = 5,0, 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,45 (d, *J* = 4,0, 2H), 2,37 (s, 1H), 1,91-1,79 (m, 7H), 1,39-1,40 (m, 1H), 0,83 (t, *J* = 7,0, 3H).

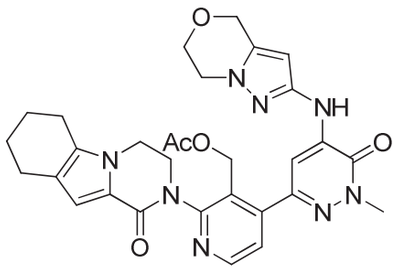
Ejemplo 132a 6-Cloro-4-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **132a**



132a

Una mezcla de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **129b** (0,8 g, 5,76 mmol), Xantphos (360 mg, 0,623 mmol), Pd_2dba_3 (384 mg, 0,42 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,28 g, 5,76 mmol) y Cs_2CO_3 (5,05 g. 17,3 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se retiró por filtración, y se lavó con MeOH (60 ml). El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre Combi-flash en fase inversa para obtener **132a** (1,3 g, 81 %). MS: $[M+H]^+$ 282.

Ejemplo 132b Acetato de (4-(5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **132b**



132b

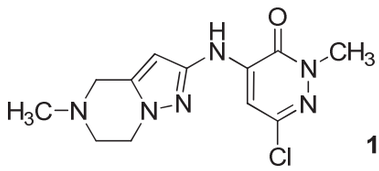
Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **131a**, la reacción de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) y **132a** (146 mg, 0,52 mmol) proporcionó **132b** en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 53 %). LCMS: $[M+H]^+$ 585.

Ejemplo 132 2-(4-(5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **132**

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **131**, la hidrólisis de **132b** (100 mg 0,171 mmol) con hidróxido de litio proporcionó **132** en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 65 %). LCMS: $[M+H]^+$ 543. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,5, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,58 (s, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,15-1,14 (m, 2H), 4,11 (s, 4H),

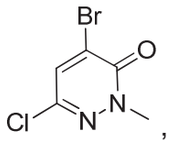
3,90 (s, 4H), 2,61-2,60 (m, 2H), 2,57 (t, *J* = 6,5, 2H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 133a 6-Cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2*H*)-ona **133a**



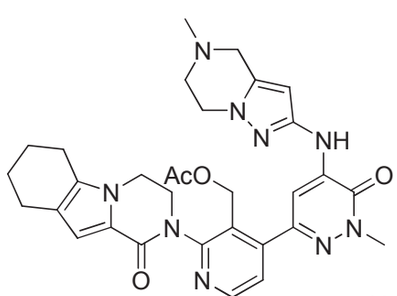
133a

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,90 g, 8,53 mmol):



, **113e** (1,18 g, 7,75 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). El matraz se purgó con nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en THF (39 ml, 39,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (381 mg, 0,659 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (355 mg, 0,388 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). El pH de la solución se ajustó a 7,6 con ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar un 76 % de rendimiento (1,74 g) de **133a** en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 184–186 °C; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,04 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 3,65 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,82 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 2,37 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 295,1 (M+H).

Ejemplo 133b Acetato de (4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **133b**



133b

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para el compuesto **131a** y partiendo de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) y **132a** (153 mg, 0,52 mmol), se proporcionó **132b** en forma de un sólido de color amarillo (170 mg, 55 %). LCMS: $[M+H]^+$ 598.

Ejemplo 133 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **133**

La hidrólisis de **133b** (160 mg 0,267 mmol) con hidróxido de litio proporcionó **133** en forma de un sólido de color blanco (94 mg, 63 %). LCMS: $[M+H]^+$ 556. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,11-4,15 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,0, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,61 (d, *J* = 4,0, 2H), 2,57 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,79-,80 (m, 2H).

Ejemplo 134a 10-Bromo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **134a**

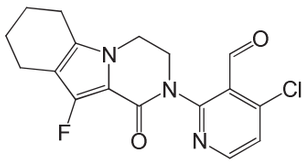
En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml se puso una solución de 1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **101e** (9,5 g, 49,94 mmol, 1,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (100 ml), seguido de la adición de N-bromosuccinimida (9,8 g, 55,06 mmol, 1,10 eq.) en varios lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con 500 ml de agua. El precipitado se filtró y se secó en un horno de vacío para proporcionar 9,5 g (71 %) de **119a** en forma de un sólido de color pardo claro.

Ejemplo 134b 10-Fluoro-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **134b**

En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 2 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso una solución de **134a** (40 g, 148,62 mmol, 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (200 ml), seguido de la adición de n-BuLi (2,4 M) (218 ml, 3,50 eq.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó a -40 °C durante 3 h. A esto se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida (98,7 g, 313,33 mmol, 2,10 eq.) en tetrahidrofurano (200 ml) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó mediante la adición de 200 ml de agua y se extrajo con 3 x 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto (30 g) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (fase móvil, A: 0,05 % de ácido trifluoroacético/agua; B: CH_3CN; gradiente: 10 % de B-25 % de B) para proporcionar 5,05 g (16 %) de **134b** en forma de un sólido de color blanco. MS: $[M+H]^+$ 209. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,16

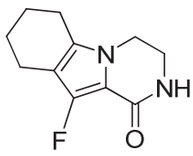
(a, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H).

Ejemplo 134c 4-Cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c**



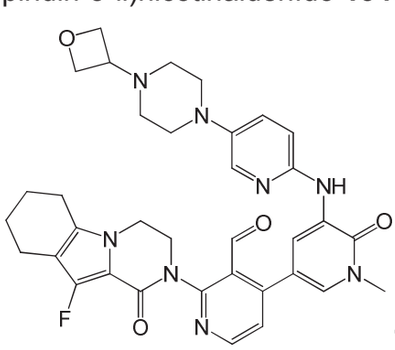
134c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (60 ml), **134b** (500 mg, 2,4 mmol):



2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a**(1,60 g, 7,2 mmol) y acetato potásico (471 mg, 4,8 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (140 mg, 0,24 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (220 mg, 0,24 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml), y se filtró. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 3:1 de PE/EA para proporcionar **134c** (678 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 348. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,56 (d, *J* = 5,5, 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,13-4,15 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,41 (t, *J* = 6,0, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 2H).

Ejemplo 134d 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **134d**



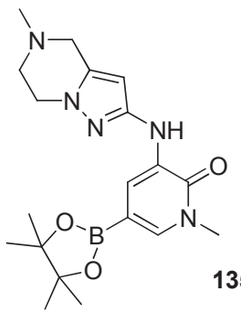
134d

Una mezcla de **134c** (300 mg, 0,86 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (403 mg, 0,86 mmol), CH_3COONa (142 mg, 1,72 mmol), K_3PO_4 (460 mg, 1,72 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (71 mg, 0,086 mmol) en CH_3CN (25 ml) y H_2O (1 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después de la reacción se evaporó y el residuo se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (30:1) para proporcionar **134d** (312 mg, rendimiento 55 %) en forma de un sólido de color pardo. MS: $(M+H)^+$ 653.

Ejemplo 134 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **134**

A una solución de **134d** (200 mg, 0,30 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió $NaBH_4$ (40 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Después de la reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **134** (108 mg, rendimiento 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $(M+H)^+$ 655. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,5, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,56 (t, *J* = 6,5, 2H), 4,40-4,47 (m, 4H), 4,18-4,22 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,39-2,42 (m, 6H), 1,78 (s, 2H), 1,69 (s, 2H).

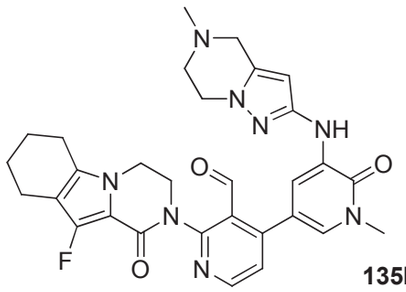
Ejemplo 135a 1-Metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a**



135a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con el compuesto **113h** (1,0 g, 3 mmol), Pin_2B_2 (3,8 g, 15 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (137 mg, 0,15 mmol), X-phos (143 mg, 0,3 mmol), KOAc (88 mg, 9 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar **135a** en forma de un sólido de color amarillo (0,87 g, 75 %). MS: $[M+H]^+$ 386.

Ejemplo 135b 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **135b**



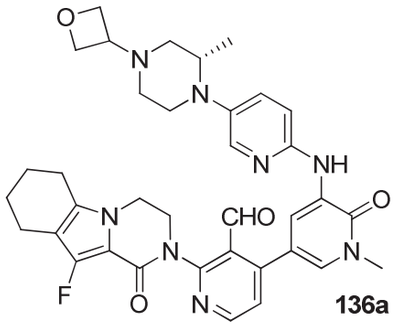
135b

Una suspensión de **135a** (385 mg, 1 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (347 mg, 1 mmol), K_3PO_4 (424 mg, 2 mmol), NaOAc (164 g, 2 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (41 mg, 0,05 mmol) en CH_3CN (50 ml) se calentó a 100 °C en un globo de N_2 durante 4 h. El análisis de mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (50 ml) y agua (80 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (de 80/1 a 30/1) para proporcionar **135b** (285 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 571.

Ejemplo 135 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **135**

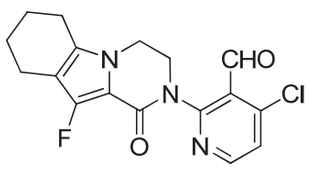
A una solución de **135b** (280 g, 0,49 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió $NaBH_4$ (56 g, 1,47 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitara durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **135** (187 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: $[M+H]^+$ 572. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,5, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,0, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,07-4,12 (m, 4H), 3,84 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,88 (t, *J* = 5,5, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,77 (s, 2H).

Ejemplo 136a (*S*)-2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **136a**



136a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** (225 mg, 1,5 eq., 0,47 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino [1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (150 mg, 1 eq., 0,43 mmol):

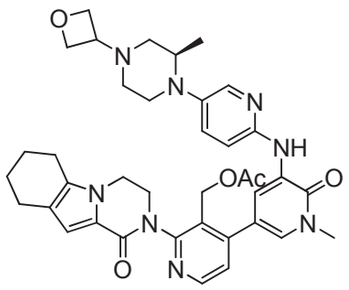


$PdCl_2$(dppf) (35 mg, 0,1 eq., 0,043 mmol), K_3PO_4 (273 mg, 3 eq., 1,29 mmol) y THF (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con DCM/EtOH (40:1) para proporcionar **136a** en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 34 %). MS: $[M+H]^+$ 667,3.

Ejemplo 136 (*S*)-10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **136**

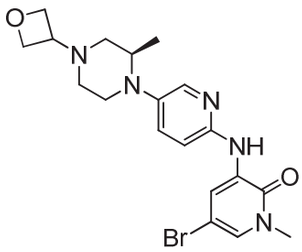
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **136a** (100 mg, 1,0 eq., 0,15 mmol), $NaBH_4$ (17 mg, 3,0 eq., 0,45 mmol) y MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **136** (64 mg, 64 %). LCMS: $[M+H]^+$ 669,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,83-7,82 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,5, 9,0, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,45-3,83 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 7H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 4H), 0,98 (d, *J* = 6,5, 3H).

Ejemplo 137a Acetato de (*R*)-(4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **137a**



137a

Una mezcla de (R)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **151f**, el enantiómero de **130f** (283 mg, 0,65 mmol):

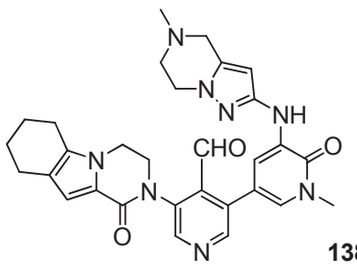


ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (250 mg, 0,65 mmol), $PdCl_2$(dppf) (53 mg, 0,065 mmol), NaOAc (107 mg, 1,3 mmol), y K_3PO_4 (347 mg, 1,3 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 30:1 de DCM/MeOH para proporcionar **137a** (216 mg, 48 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: $[M+H]^+$ 693,4.

Ejemplo 137 (R)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **137**

A una solución de **137a** (200 mg, 0,29 mmol) en propan-2-ol (8 ml), tetrahidrofurano (8 ml), y agua (2,0 ml) se añadió LiOH (690 mg, 29 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **137** (143 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $(M+H)^+$ 651,4. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,5, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 4,0, 1H), 4,54-4,58 (m, 2H), 4,40-4,49 (m, 4H), 4,11-4,26 (m, 3H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,08-3,11 (m, 1H), 2,95 (t, *J* = 9,0, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2,48 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,19 (t, *J* = 8,0, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,0, 3H).

Ejemplo 138a 3-(1-Metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **138a**



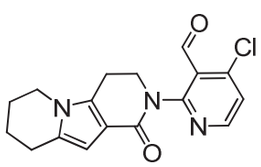
138a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se cargó con 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **101f** (298 mg, 0,7 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (325 mg, 0,84 mmol), $PdCl_2$(dppf) (30 mg, 0,035 mmol), K_3PO_4 (300 mg, 1,4 mmol), y $NaOAc{\cdot}3H_2O$ (200 mg, 1,4 mmol) en CH_3CN (70 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 25:1 de DCM/MeOH para proporcionar **138a** (220 mg, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: $[M+H]^+$ 553,3.

Ejemplo 138 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **138**

Una mezcla de **138a** (200 mg, 0,36 mmol) y $NaBH_4$ (50 mg, 1,2 mmol) en MeOH (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **138** (162 mg, 85 %). LCMS: $[M+H]^+$:555,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 2, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,37 (t, *J* = 11, 1H), 4,20-4,16 (m, 3H), 4,07-3,98 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,87 (t, *J* = 5,5, 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H)

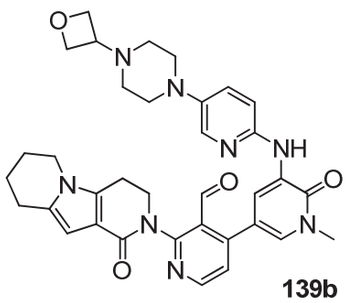
Ejemplo 139a 4-Cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a**



139a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 2-bromo-4-cloronicotin-aldehído **103a** (1,4 g, 6,4 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112d** (0,6 g, 3,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (293 mg, 0,32 mmol), Xantphos (370 mg, 0,64 mmol) y carbonato potásico (627 mg, 6,4 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/CH_3OH (20:1, V/V) para proporcionar **139a** (528 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 330. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,5, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29-4,32 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H).

Ejemplo 139b 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139b**



139b

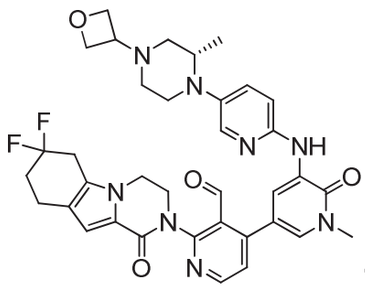
Un matraz de fondo redondo se cargó con **139a** (100 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (140 mg, 0,30 mmol), $PdCl_2$(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$(160 mg, 0,60 mmol), NaOAc (59 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml), y H_2O (5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **139b** en forma de un sólido de color amarillo (95 mg, 50 %). LCMS: $[M+H]^+$ 635.

Ejemplo 139 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **139**

Una mezcla de **139b** (95 mg, 0,15 mmol), $NaBH_4$ (17 mg, 0,45), y CH_3OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 2). El extracto de CH_2Cl_2 combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **139** (60 mg, 63 %). LCMS:

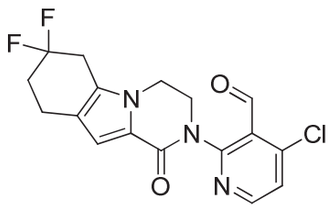
$[M+H]^+$ 637. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,5, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,47-4,57 (m, 2H), 4,41-4,47 (m, 2H), 4,39-4,41 (m, 1H), 4,33-4,35 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,41-3,45 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 4H), 2,98-3,01 (m, 1H), 2,92-2,95 (m, 1H), 2,71-2,72 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 4H), 1,91-1,93 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H).

Ejemplo 140a (*S*)-2-(7,7-Difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il) -4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **140a**



140a

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 130g, la reacción de (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** y 4-cloro-2-(7,7-difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotin-aldehído (170 mg):



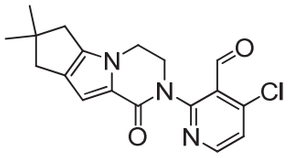
proporcionó **140a** en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 60 %). LCMS: $[M+H]^+$ 684,3. 4-Cloro-2-(7,7-difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotin-aldehído se preparó a partir de 7,7-difluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona de acuerdo con la reacción del esquema de la Figura 25.

Ejemplo 140 (*S*)-7,7-Difluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **140**

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 130, la reducción con borohidruro sódico de **140a** (200 mg) proporcionó **140** en forma de un sólido de color amarillo (104 mg, 51 %). LCMS: $[M+H]^+$ 686,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,46-8,49 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 9,5, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,95-4,97 (m, 1H), 4,54-4,57 (m, 2H), 4,38-4,48 (m, 4H), 4,15-4,27 (m, 3H), 3,87-3,90 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s,

3H), 3,26-3,39 (m, 3H), 3,08-3,10 (m, 1H), 2,92-2,96 (m, 1H), 2,63-2,67 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,0, 3H).

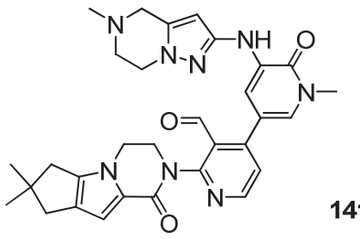
Ejemplo 141a 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **141a**



141a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (3,0 g, 13,6 mmol), 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (1,84 g, 9,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (826 mg, 0,9 mmol), Xantphos (1,04 mg, 1,8 mmol), Cs_2CO_3 (5,8 g, 18,0 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar **141a** en forma de un sólido de color amarillo (730 mg, 31,7 %). MS: $[M+H]^+$ 344,0.

Ejemplo 141b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6- dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído **141b**



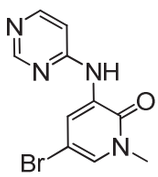
141b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **141a** (130 mg, 0,38 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (146 mg, 0,38 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (31 mg, 0,038 mmol), K_3CO_3 (105 mg, 0,76 mmol) y DMF (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1) para proporcionar **141b** en forma de un sólido de color pardo (160 mg, 74,6 %). MS: $[M+H]^+$ 567,3.

Ejemplo 141 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **141**

A una solución de **141b** (150 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (29 mg, 0,78 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **141** (35 mg, 23,2 %). LCMS: $[M+H]^+$ 569,3. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,5, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 4H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 2,5, 2H), 2,57 (d, *J* = 4,0, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

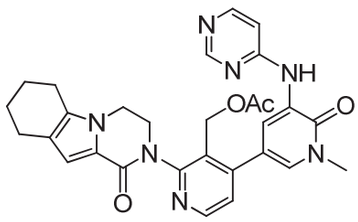
Ejemplo 142a 5-Bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1*H*)-ona **142a**



142a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,00 g, 21,0 mmol), 2-aminopirimidina (5,61 g, 21,0 mmol), carbonato de cesio (13,7 g, 42,1 mmol), DMF (5 ml) y 1,4-dioxano (70 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (1,10 g, 1,89 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (963 mg, 1,05 mmol). Se unió un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 90:10 de cloruro de metileno/metanol (150 ml) y agua (100 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 90:10 de cloruro de metileno/metanol (50 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, 90:10 de cloruro de metileno/metanol) para proporcionar **142a** con un 58 % de rendimiento (3,42 g) en forma de un sólido amorfo de color verde claro: p.f. 217–219 °C; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 5,5, 1,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H); LCMS (ESI+) *m/z* 281,0 (M+H).

Ejemplo 142b Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **142b**



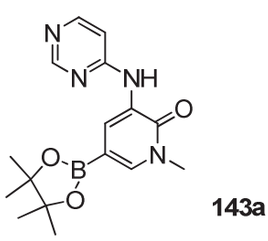
142b

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **142a** (154,5 mg, 0,55 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **113i** (252,5 mg, 0,55 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25,9 mg, 0,03135 mmol), NaOAc (108 mg, 1,1 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (293 mg, 1,1 mmol), acetonitrilo (6 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (15:1, V/V) para proporcionar **142b** (117 mg, 30 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: $[M+H]^+$ 540,2.

Ejemplo 142 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **142**

Una mezcla de **142b** (121,6 mg, 0,225 mmol) y LiOH (100 mg, 4,2 mmol) en ^{i}PrOH/THF (1:1, 4 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **142** (54 mg, 48,2 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ 498,1. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,31 (d, *J* = 6,0, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,97 (t, *J* = 4,5, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H), 4,10-4,24 (m, 3H), 3,87 (d, *J* = 12,0, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,47 (d, *J* = 6, 2H), 1,79 (d, *J* = 4,0, 2H), 1,69 (d, *J* = 6,0, 2H).

Ejemplo 143a 1-Metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **143a**

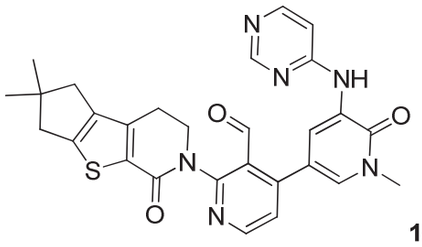


143a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **142a** (4,0 g, 14 mmol), X-phos (400 mg, 0,7 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (635 mg, 0,7 mmol), KOAc (7,3 mg, 28 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10,6 g, 42 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml). Después de tres ciclos de

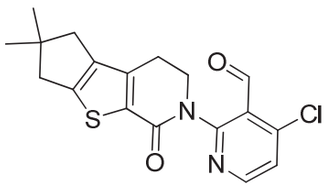
vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 8 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **143a** en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,8 mg, 82 %). MS: $[M+H]^+$ 329,5.

Ejemplo 143b 4-(1-Metil-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}nicotinaldehído **143b**



143b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con **143a** (150 mg, 0,46 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **109a** (164 mg, 0,46 mmol):



,

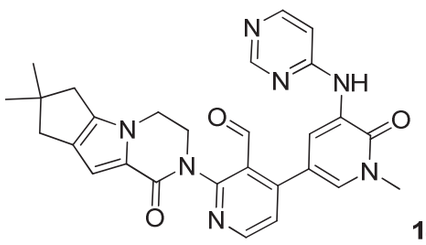
$Pd(dppf)Cl_2$ (16 mg, 0,02 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (223 mg, 0,92 mmol) en CH_3CN (5 ml) y H_2O (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20:1 de DCM/MeOH para proporcionar **143b** en forma de un sólido de color amarillo (110 mg, 48 %). MS: $[M+H]^+$ 527.

Ejemplo 143 6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona **143**

Una mezcla de **143b** (110 mg, 0,2 mmol), $NaBH_4$ (30 mg, 0,8 mmol) y MeOH (5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **143** (48 mg, 44 %). LCMS: $[M+H]^+$ 529. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 5,02-5,01 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 2,5, 2H),

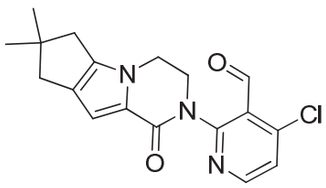
4,18-4,15 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 3H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 1,23-1,22 (m, 6H).

Ejemplo 144a 4-(1-Metil-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldehído **144a**



144a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **143a** (150 mg, 0,46 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (157 mg, 0,46 mmol):



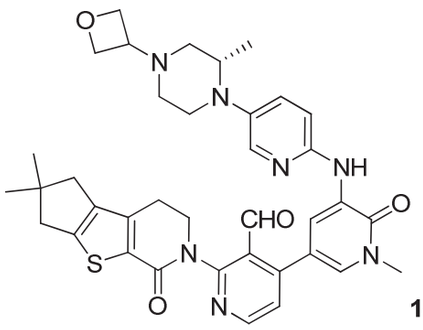
,

$Pd(dppf)Cl_2$ (16 mg, 0,02 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (223 mg, 0,92 mmol) en CH_3CN (5 ml) y H_2O (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20:1 de DCM/MeOH para proporcionar **144a** en forma de un sólido de color amarillo (98 mg, 48 %). MS: $[M+H]^+$ 510.

Ejemplo 144 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta-[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **144**

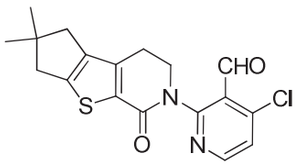
Una mezcla de **144a** (98 mg, 0,19 mmol), $NaBH_4$ (30 mg, 0,8 mmol) y MeOH (5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto de EtOAc combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para obtener **144** (25 mg, 42 %). LCMS: $[M+H]^+$ 512. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,76-8,74 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50-8,47 (m, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 3 H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,21-1,20 (m, 6H).

Ejemplo 145a (*S*)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}nicotinaldehído **145a**



145a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** (160 mg, 1 eq., 0,33 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **109a** (120 mg, 1 eq., 0,33 mmol):



,

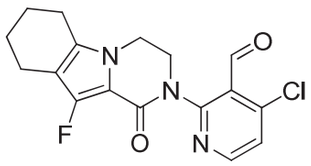
$PdCl_2$(dppf) (27 mg, 0,1 eq., 0,033 mmol), K_3PO_4 (140 mg, 2 eq., 0,66 mmol), NaOAc (54 mg, 2 eq., 0,66 mmol), y CH_3CN (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con DCM/EtOH (40/1) para proporcionar **145a** en forma de un sólido de color amarillo (97 mg, 43 %). MS: $[M+H]^+$ 680,3.

Ejemplo 145 6-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona **145**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **145a** (97 mg, 1,0 eq., 0,14 mmol), $NaBH_4$ (16 mg, 3,0 eq., 0,42 mmol) y MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **145** (61 mg, 63 %). LCMS: $[M+H]^+$ 682,3. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,30 (dd, *J* = 3,0, 9,0, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,45-4,31 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,07 (d, *J* =

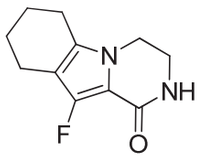
5,0, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,60-2,46 (m, 5H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,98 (d, *J* = 6,0, 3H).

Ejemplo 146a 4-Cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **146a**



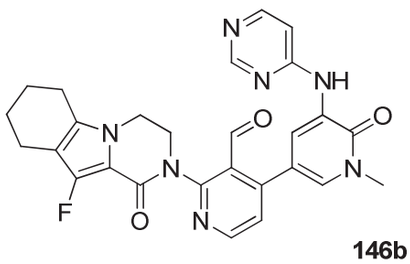
146a

A una solución de 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (1600 mg, 7,27 mmol), 10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (500 mg, 2,40 mmol):



en dioxano (50 ml) se añadieron KOAc (471 mg, 4,82 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (220 mg, 0,24 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (140 mg, 0,24 mmol). Después de burbujear argón a través de la solución resultante durante 30 min, la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió H_2O (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con PE/EA (3:1) para proporcionar **146a** en forma de un sólido de color amarillo (420 mg, 49 %). LCMS: $[M+H]^+$ 348.

Ejemplo 146b 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **146b**



146b

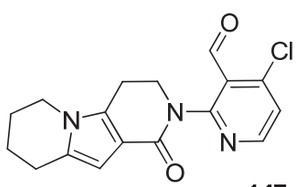
Un matraz de fondo redondo se cargó con **146a** (200 mg, 0,58 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **143a** (227 mg, 0,69 mmol), $PdCl_2$(dppf) (47 mg, 0,06 mmol), K_3PO_4 (244 mg, 1,15 mmol), NaOAc (94 mg, 1,15 mmol), acetonitrilo (30 ml), y H_2O (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano

para proporcionar **146b** en forma de un sólido de color rojo (79 mg, 27 %). LCMS: $[M+H]^+$ 514.

Ejemplo 146 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **146**

Una mezcla de **146b** (79 mg, 0,15 mmol), $NaBH_4$ (22 mg, 0,60), y CH_3OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 2). El extracto de CH_2Cl_2 combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **146** (39 mg, 49 %). LCMS: $[M+H]^+$ 516. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (d, *J* = 2,0, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,52 (d, *J* = 5,0, 1 H), 8,35 (d, *J* = 5,5, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,03 (d, *J* = 2,0, 1 H), 7,36 (d, *J* = 5,0, 1 H), 6,76-6,77 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 4,65 (d, *J* = 9,5, 1 H), 4,48 (d, *J* = 9,5, 1 H), 4,29 (d, *J* = 1,5, 1 H), 4,02-4,13 (m, 2 H), 3,79 (d, *J* = 6,5, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,52-2,58 (m, 4 H), 1,85-1,90 (m, 2 H), 1,77 (d, *J* = 5,0, 2 H).

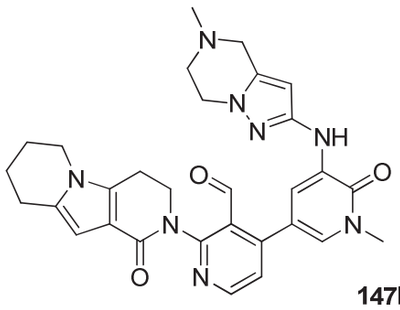
Ejemplo 147a 4-Cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **147a**



147a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 2-bromo-4-cloronicotin-aldehído **103a** (1,4 g, 6,4 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112d** (0,6 g, 3,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (293 mg, 0,32 mmol), Xantphos (370 mg, 0,64 mmol) y acetato potásico (627 mg, 6,4 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2/CH_3OH (20:1, V/V) para proporcionar **147a** (528 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 330. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,5, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29-4,32 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 2,77-2,78 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 2H).

Ejemplo 147b 2-(3-Formil-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **147b**



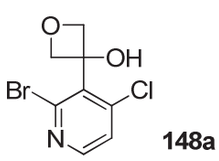
147b

Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **147a** (100 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (116 mg, 0,30 mmol), $PdCl_2$(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$(160 mg, 0,60 mmol), NaOAc (59 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml), y H_2O (5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **147b** en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 60 %). LCMS: $[M+H]^+$ 553.

Ejemplo 147 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **147**

Una mezcla de **147b** (100 mg, 0,18 mmol), $NaBH_4$ (21 mg, 0,54), y CH_3OH (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 2). El extracto de CH_2Cl_2 combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **147** (60 mg, 60 %). LCMS: $[M+H]^+$ 555. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,0, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,33-4,42 (m, 2H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,91-3,96 (m, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,45-3,48 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,90-1,92 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 148a 3-(2-Bromo-4-cloropiridin-3-il)oxetan-3-ol **148a**

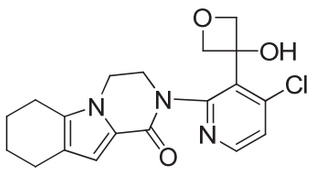


148a

A una solución de 2-bromo-4-cloropiridina (14 g, 70 mmol) en THF seco (200 ml) se añadió LDA (42,0 ml, 84,0 mmol, 2,0 M) gota a gota a -70 °C. Después de agitar durante 0,5 h a esta temperatura, se añadió lentamente una solución de oxetan-3-ona (6,6 g, 90 mmol) en THF seco (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante un periodo adicional de 1 h. Se añadieron NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y EA (200 ml).

La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó por SGC eluyendo con DCM) para proporcionar **148a** en forma de un sólido de color amarillo (8,8 g, 45 %). MS: $[M+H]^+$ 266,0.

Ejemplo 148b 2-(4-Cloro-3-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **148b**



148b

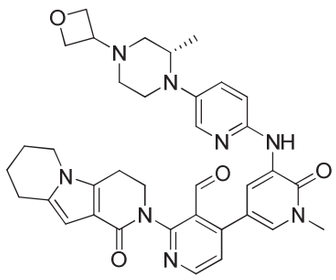
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** (190 mg, 1,0 mmol), **148a** (795 mg, 3,0 mmol), CuI (95 mg, 0,5 mmol), DMEDA (88 mg, 1,0 mmol), KOAc (294 mg, 3,0 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con N_2. Se unió un condensador de reflujo al matraz, y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 15 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **148b** en forma de un sólido de color amarillo (156 mg, 42 %). MS: $[M+H]^+$ 374,2.

Ejemplo 148 (*S*)-2-(3-(3-Hidroxioxetan-3-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **148**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se cargó con **148b** (100 mg, 0,3 mmol), (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** (173 mg, 0,36 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0,015 mmol), K_3PO_4 (130 mg, 0,6 mmol), y $NaOAc{\cdot}3H_2O$ (90 mg, 0,6 mmol) en CH_3CN (30 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 25:1 de DCM/MeOH para proporcionar **148** (30 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: $[M+H]^+$ 693,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (d, *J* = 2, 1H), 8,50 (d, *J* = 5, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,5, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,93 (d, *J* = 6, 1H), 4,71-4,63 (m, 6H), 4,46 (d, *J* = 7,5, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 12,5, 1H), 3,70 (s, 3H),

3,55-3,46 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 4,5, 2H), 2,63-2,48 (m, 7H), 2,22 (t, *J* = 7,5, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,02-1,00 (m, 3H).

Ejemplo 149a (*S*)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **149a**



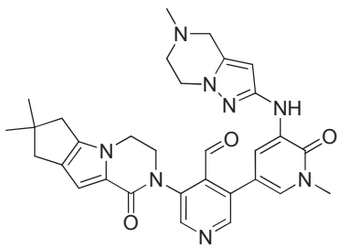
149a

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (100 mg, 0,30 mmol), (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (146 mg, 0,30 mmol), $PdCl_2$(dppf) (25 mg, 0,030 mmol), trihidrato de K_3PO_4 (160 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **149a** en forma de un sólido de color amarillo (97 mg, 50 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 649.

Ejemplo 149 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona **149**

Una mezcla de **149a** (97 mg, 0,15 mmol), $NaBH_4$ (17 mg, 0,45), y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **149** (62 mg, 63 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 651,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,31 (*J* = 5,0 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 3H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 3H), 1,77-1,75 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 150a 3-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-4-carbaldehído **150a**



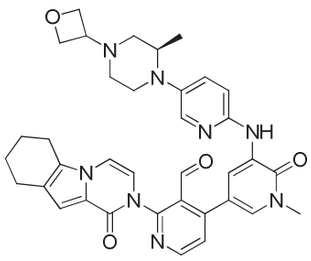
150a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído **107f** (233 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **135a** (231 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (49 mg, 0,060 mmol), acetato potásico (118 mg, 1,2 mmol), trihidrato de K_3PO_4 (320 mg, 1,2 mmol), acetonitrilo (12 ml), y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **150a** (168 mg, 49 %) en forma de un sólido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 567.

Ejemplo 150 2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **150**

A una solución de **150a** (170 mg, 0,30 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (68 mg, 1,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **150** (42 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 569. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 2H), 4,37-4,35 (m 1H), 4,22-4,18 (m, 3H), 4,05-3,97 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo 151a (*R*)-3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **151a**



151a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (60 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 10,0 mmol), (*R*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 10,0 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 20 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (915 mg, 1,0 mmol) y Xantphos (579 mg, 1,0 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 15 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **151a** (1,6 g, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 323. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 4,34-4,33 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 3,80 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,06-3,23 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 151b (*R*)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **151b**

Un matraz de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **151a** (1,5 g, 4,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 200 mg), y metanol (70 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **151b** (1,1 g, 81 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 293.

Ejemplo 151c (*R*)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **151c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), **151b** (1,0 g, 3,4 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,7 g, 10,2 mmol) y carbonato de

cesio (2,2 g, 6,8 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (198 mg, 0,34 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (313 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **151c** en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 63 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 478.

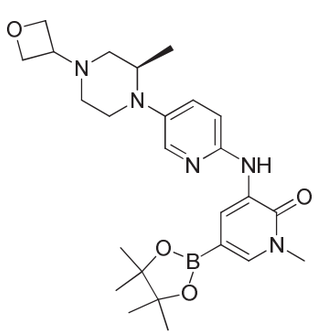
Ejemplo 151d (*R*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **151d**

A una mezcla de **151c** (600 mg, 1,26 mmol) en metanol (20 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con NaOH acuoso 1 M y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar **151d** (450 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 378.

Ejemplo 151e (*R*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **151f**

Una mezcla de **151d** (40,0 g, 106 mmol), oxetan-3-ona (11,4 g, 159 mmol), $NaBH_3CN$ (10,0 g, 159 mmol) y cloruro de cinc (21,3 g, 159 mmol) en metanol (700 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **151e** (35 g, 73 %). MS: $[M+H]^+$ 434.

Ejemplo 151f (*R*)-1-Metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **151f**



151f

A una solución de **151e** (2,0 g, 4,60 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,50 g, 13,80 mmol) en dioxano (50 ml) se añadieron $PdCl_2$(dppf) (377,10 mg, 0,46 mmol) y acetato potásico (2,70 g, 27,80 mmol). La mezcla se agitó a 10 °C durante 12 h en atmósfera de argón. Después de la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **151f** (1,10 g, 49 %) en forma de un sólido de color pardo. MS: $[M+H]^+$ 482,3.

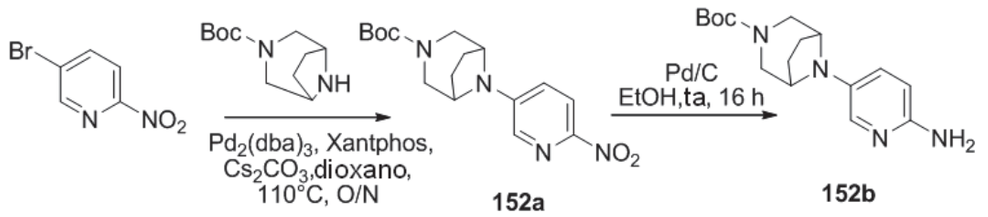
Ejemplo 151g (*R*)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **151g**

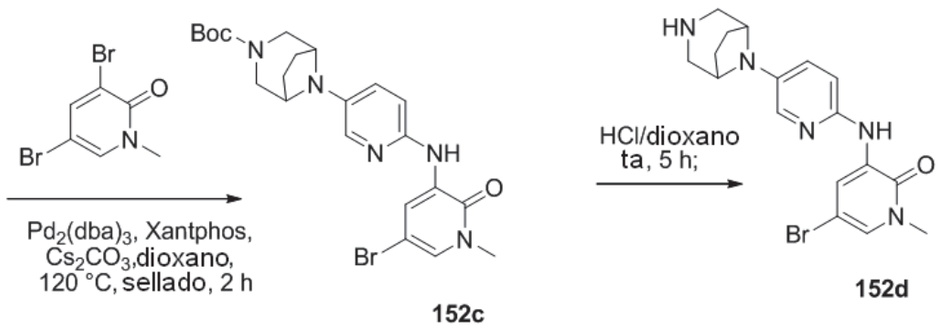
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (150 mg, 0,45 mmol), **151f** (331 mg, 0,69 mmol), $PdCl_2$(dppf) (37 mg, 0,045 mmol), K_3PO_4 (190 mg, 0,90 mmol), acetato sódico (74 mg, 0,90 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **151g** en forma de un sólido de color rojo (89 mg, 30 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 647.

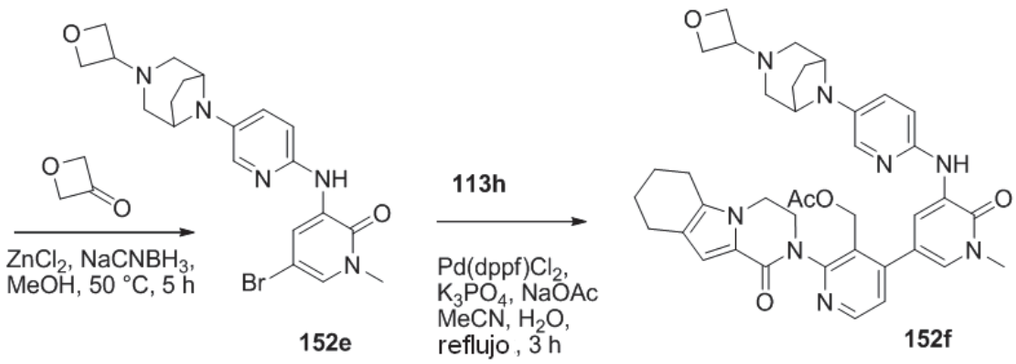
Ejemplo 151 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **151**

Una mezcla de **151g** (89 mg, 0,14 mmol), $NaBH_4$ (22 mg, 0,60), y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **151** (35 mg, 39 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 649. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,98 (s a, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,33 (m, 4H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,38 (m, 2H), 3,09-3,08 (m, 1H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,20-2,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,75-1,74 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 152a 8-(6-Nitropiridin-3-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo **152a**







Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (100 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,5 g, 12,4 mmol), 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (869 g, 4,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (193 mg, 0,21 mmol), Xantphos (237 mg, 0,41 mmol) y carbonato de cesio (2,7 g, 8,2 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **152a** (2,63 g, 66,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 335,2.

Ejemplo 152b 8-(6-Aminopiridin-3-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo **152b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **152a** (2,5 g, 7,5 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 250 mg) y metanol (40 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se

cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **152b** (1,51 g, 66 %) en forma de un aceite incoloro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 305,3.

Ejemplo 152c 8-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo **152c**

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **152b** (1,3 g, 4,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,2 g, 4,3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (394 mg, 0,43 mmol), Xantphos (497 mg, 0,86 mmol), Cs_2CO_3 (2,8 g, 8,6 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **152c** en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 43 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 490,3.

Ejemplo 152d 3-(5-(3,8-Diazabiciclo[3,2,1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona **152d**

Una mezcla de **152c** (900 mg, 1,84 mmol) y HCl/dioxano 4,0 M (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar **152d** en bruto en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 390,3.

Ejemplo 152e 5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona **152e**

Una mezcla de **152d** (676 mg, 1,7 mmol), oxetan-3-ona (251 mg, 3,5 mmol), $NaBH_3CN$ (274 mg, 4,4 mmol) y cloruro de cinc (592 mg, 4,4 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió agua y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. El extracto combinado se concentró a presión reducida para proporcionar **152e** en bruto en forma de un sólido de color amarillo (650 mg, 84 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 446,2.

Ejemplo 152f Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **152f**

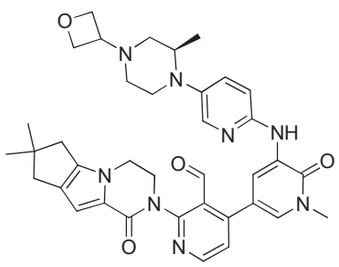
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **152e** (300 mg, 0,67 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113h** (257 mg, 0,67 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (55 mg, 0,067 mmol), K_3PO_4 (284 mg, 1,34 mmol), acetato sódico (110 mg, 1,34 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (20 ml).

Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **152f** en forma de un sólido de color pardo (200 mg, 42 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 705,4.

Ejemplo 152 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **152**

Una mezcla de **152f** (180 mg, 0,26 mmol) e hidróxido de litio (215 mg, 5,1 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase de agua se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **152** (12 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 663,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 3H), 4,39-4,37 (m, 3H), 4,25-4,19 (m, 5H), 3,85 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,40-2,36 (m, 3H), 2,17 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,94-1,65 (m, 8H).

Ejemplo 153a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2*R*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído **153a**



153a

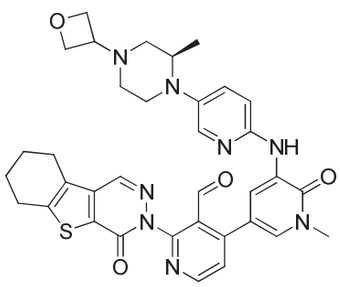
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (105 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-({5-[(2*R*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-5-(tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **151 g** (216 mg, 0,45 mmol), $PdCl_2$(dppf) (25 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (126 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (15 ml), y

agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **153a** en forma de un sólido de color rojo (82 mg, 41 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 663.

Ejemplo 153 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **153**

Una mezcla de **153a** (82 mg, 0,12 mmol), $NaBH_4$ (22 mg, 0,60), y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación se inactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **153** (22 mg, 28 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 665. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H),7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,71-4,32 (m, 7H), 4,15 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 7H), 2,22-2,20 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 154a 4-[1-Metil-5-({5-[(2*R*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **154a**



154a

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (84 mg, 0,24 mmol), (*R*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **151 g** (173 mg, 0,36 mmol), $PdCl_2$(dppf) (20 mg, 0,024 mmol), K_3PO_4 (100 mg, 0,48 mmol), acetato sódico (40 mg, 0,48 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **154a** en forma de un sólido de color rojo (112 mg, 70 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 665.

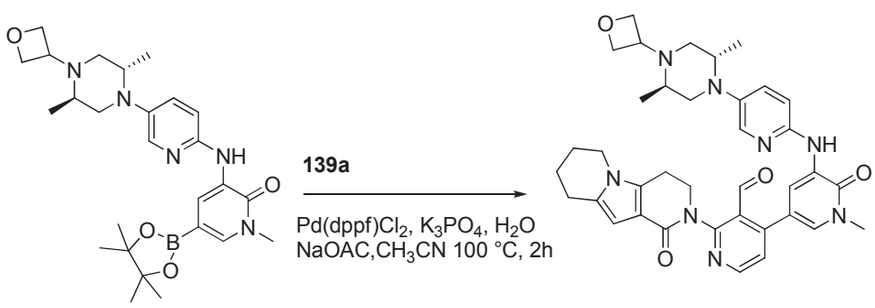
Ejemplo 154 3-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **154**

Una mezcla de **154a** (150 mg, 0,23 mmol), $NaBH_4$ (35 mg, 0,92), y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación la mezcla se inactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **154** (29 mg, 19 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 667. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,49-8,47 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,43-4,36 (m, 4H), 3,69-3,68 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 6H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,16 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,89-1,86 (m, 4H), 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 155a 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **122e** (3,0 g, 6,70 mmol), Pin_2B_2 (8442 mg, 33,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (311 mg, 0,34 mmol), X-phos (319 mg, 0,67 mmol), acetato potásico (1970 mg, 20,1 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con 8:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (80 ml) para proporcionar **155a** en forma de un sólido de color amarillo (3 g, 90 %). MS: $[M+H]^+$ 496,4.

Ejemplo 155b 4-(5-(5-(2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **155b**



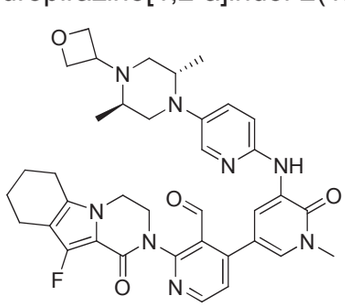
155a **155b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (133 mg, 0,40 mmol), **155a** (198 mg, 0,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (17 mg, 0,020 mmol), K_3PO_4 (254 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (98 mg, 1,2 mmol), agua (5 gotas), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **155b** en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 30 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 663,3.

Ejemplo 155 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona **155**

A una solución de **155b** (80 mg, 0,12 mmol) a 0 °C en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (12 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación se inactivó con agua (1 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **155** (32 mg, 40 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 665,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,02 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 3H), 4,44 -4,39 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 3H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,72 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,98-1,97.

Ejemplo 156a 4-(5-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **156a**



156a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a** (171 mg, 0,35 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9- hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (120 mg,

0,35 mmol), K_3PO_4 (146 mg, 0,69 mmol), $PdCl_2$(dppf) (28 mg, 0,035 mmol), acetato sódico (56 mg, 0,69 mmol), agua (5 gotas) y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40/1 de diclorometano/metanol para proporcionar **156a** en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 25 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 681,3.

Ejemplo 156 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **156**

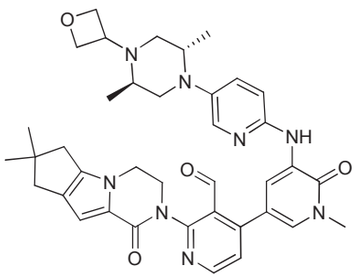
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **156a** (60 mg, 0,088 mmol), $NaBH_4$ (17 mg, 0,44 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **156** (15 mg, 25 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 683,5. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,99-4,59 (m, 6H), 4,45-4,32 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 5H), 1,97-1,76 (m, 5H), 0,89-0,87 (m, solapado, 6H).

Ejemplo 157 2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-4-hidroximetil-1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **157**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldehído **101f** (200 mg, 0,54 mmol), 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a** (267 mg, 0,54 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (44 mg, 0,054 mmol), K_3PO_4 (229 mg, 1,08 mmol), acetato sódico (89 mg, 1,08 mmol), agua (0,2 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **157** (35,5 mg, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 665,4. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65-8,63 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,75-4,54 (m, solapado, 6H), 4,37-4,13 (m, solapado, 4H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,72

(s, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,91-2,90 (m, 1H), 2,74-2,44 (m, solapado, 7H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 0,90-0,89 (m, 6H).

Ejemplo 158a 4-[5-({5-[(2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **158a**



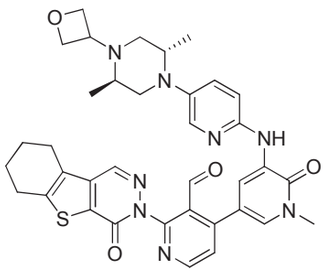
158a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído) **108a** (280 mg, 0,80 mmol), 3-(5-((2S,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a** (480 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (33 mg, 0,040 mmol), K_3PO_4 (339 mg, 1,6 mmol), trihidrato de acetato sódico (218 mg, 1,6 mmol) y acetonitrilo (100 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **158a** (300 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 677,3.

Ejemplo 158 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **158**

Una mezcla de **158a** (200 mg, 0,30 mmol) y $NaBH_4$ (36 mg, 0,90 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **158** (110 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 679,4. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,77-4,71 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 3H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* = 3,0, 11,5 Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,92-0,89 (m, 6H).

Ejemplo 159a 4-[5-({5-[2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **159a**



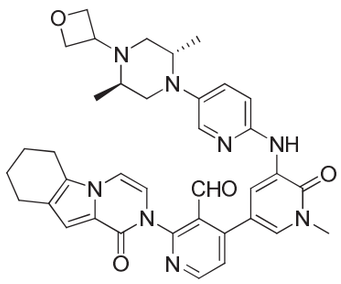
159a

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (200 mg, 0,58 mmol), 3-({5-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **155a** (1,0 g, 2,0 mmol), $PdCl_2$(dppf) (47 mg, 0,060 mmol), K_3PO_4 (280 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (95 mg, 1,2 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **159a** en forma de un sólido de color rojo (150 mg, 38 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 679.

Ejemplo 159 3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **159**

Una mezcla de **159a** (130 mg, 0,19 mmol), $NaBH_4$ (22 mg, 0,60), y metanol (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación la mezcla se inactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **159** (28 mg, 22 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 681. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,67-4,61 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 4,34-4,33 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 6H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 4H), 0,91 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 160a 4-(5-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino) -1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a] indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **160a**



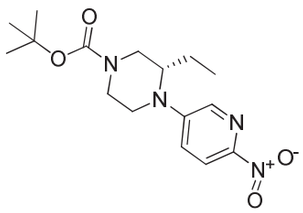
160a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **103b** (150 mg, 1,0 eq., 0,46 mmol), 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a** (228 mg, 0,46 mmol), K_3PO_4 (195 mg, 0,92 mmol), $PdCl_2$(dppf) (37 mg, 0,046 mmol), acetato sódico (75 mg, 0,92 mmol), agua (8 gotas), y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/etanol para proporcionar **160a** en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 26 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 661,4.

Ejemplo 160 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **160**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **160a** (80 mg, 0,12 mmol), $NaBH_4$ (23 mg, 0,60 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó con agua (1 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **160** (44 mg, 55 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 663,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72-8,70 (m, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,76-4,32 (m, 6H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 6H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 3H), 1,87-1,84 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 161a (*S*)-3-Etil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **161a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,02 g, 10 mmol), (*S*)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,14 g, 10,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (458 mg, 0,50 mmol), Xantphos (576 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **161a** (700 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 336.

Ejemplo 161b (*S*)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **161b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **161a** (0,7 g, 2,08 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 208 mg), y metanol (40 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **161b** (568 mg, 89 %). MS: $[M+H]^+$ 306.

Ejemplo 161c (*S*)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino) piridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **161c**

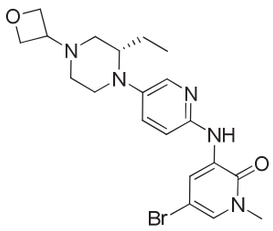
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), **161b** (568 mg, 1,86 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (498 mg, 1,86 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (85 mg, 0,093 mmol), Xantphos (107 mg, 0,186 mmol) y carbonato de cesio (1,198 g, 3,72 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **161c** (502 mg, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 492.

Ejemplo 161d (*S*)-5-Bromo-3-(5-(2-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **161d**

Una mezcla de **161c** (502 mg, 1,02 mmol), diclorometano (2 ml), y HCl/dioxano 4,0 M (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se concentró

a presión reducida para proporcionar **161d** en bruto en forma de un sólido de color amarillo (263 mg, 66 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ 392.

Ejemplo 161e (*S*)-5-Bromo-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **161e**

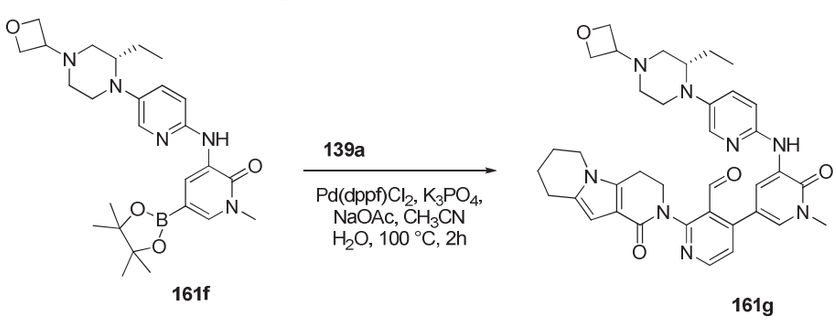


Una mezcla de **161d** (263 mg, 0,67 mmol), oxetan-3-ona (96 mg, 1,34 mmol), $NaBH_3CN$ 104 mg, 1,68 mmol) y cloruro de cinc (227 mg, 1,68 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. A continuación se añadió agua (10 ml) a la reacción. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **161e** (203 mg, 68 %). MS: $[M+H]^+$ 448.

Ejemplo 161f (*S*)-3-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **161e** (3219 mg, 7,20 mmol), Pin_2B_2 (9072 mg, 36,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (329 mg, 0,36 mmol), X-phos (302 mg, 0,72 mmol), acetato potásico (2117 mg, 21,6 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 8:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (80 ml) para proporcionar **161f** en forma de un sólido de color amarillo (3,0 g, 84 %). MS: $[M+H]^+$ 496,4.

Ejemplo 161g 4-(5-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **161g**



161f **161g**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **161f** (200 mg, 0,40 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (132 mg, 0,40 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (213 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (66 mg, 0,80 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (16 mg, 0,020 mmol) y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **161g** (150 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]+ 663.

Ejemplo 161 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexahidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona **161**

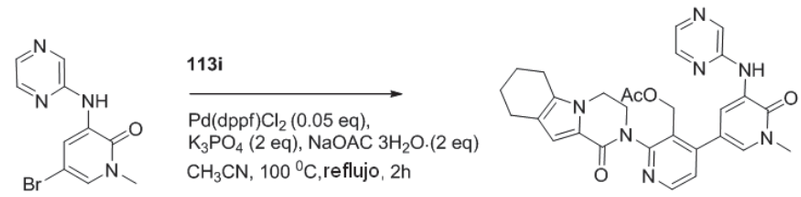
A una solución de **161g** (120 mg, 0,18 mmol) en metanol (20 ml) se añadió $NaBH_4$ (21 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **161** (97 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 665. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 5H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,30 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 1H), 0,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 162a 5-Bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con pirazin-2-amina (500 mg, 5,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metil piridin-2(1H)-ona (1335 mg, 5,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (229 mg,

0,25 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol), carbonato de cesio (3,26 g, 10 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **162a** (420 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 281,0.

Ejemplo 162b Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **162b**



162a **162b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **162a** (170 mg, 0,61 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (280 mg, 0,72 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 0,037 mmol), trihidrato de K_3PO_4 (270 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (180 mg, 1,2 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **162b** (130 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 540,3.

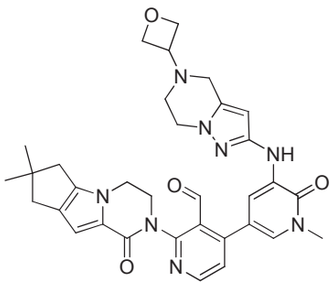
Ejemplo 162 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **162**

Una mezcla de **162b** (110 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de litio (84 mg, 2,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase de agua se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **162** (85 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 498,3. RMN ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15-8,14 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 4,18-4,17 (m, 1H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 4H), 1,92-1,88 (m, 3H), 1,80-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 163a Ácido 1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico **163a**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **125i** (1,0 g, 2,64 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,0 g, 7,92 mmol), $PdCl_2$(dppf) (190 mg, 0,26 mmol), acetato potásico (776 mg, 7,92 mmol), y dioxano (40 ml). Después de burbujear argón en la mezcla durante 30 minutos, se unió un condensador de reflujo al matraz y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash en fase inversa eluyendo con 0,3 % de NH_4HCO_3 en agua/CH_3CN para proporcionar **163a** en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 33 %).MS: $[M+H]^+$ 346.

Ejemplo 163b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-{[5-(oxetan-3-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridina-3-carbaldehído **163b**



163b

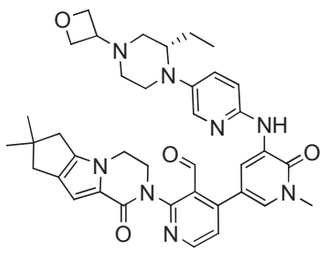
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído) **108a** (280 mg, 0,81 mmol), **163a** (440 mg, 0,96 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg, 0,049 mmol), K_3PO_4 (360 mg, 1,6 mmol), trihidrato de acetato sódico (240 mg, 1,6 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (20 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **163b** (150 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 609,3.

Ejemplo 163 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **163**

Una mezcla de **163b** (80 mg, 0,12 mmol) y $NaBH_4$ (15 mg, 0,36 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se

concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **163** (30 mg, 50 %) en forma de un sólido de color rojo oscuro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 611,4. RMN ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6,8 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,03 (t, *J* = 6, 1H), 4,77-4,73 (m, 3H), 4,68 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,34-4,33 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (d, *J* = 4, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 164a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-({5-[(2*S*)-2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído **164a**



164a

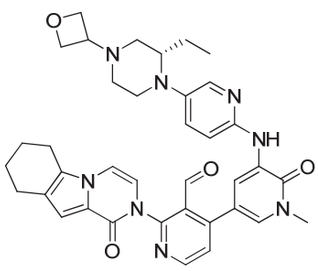
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído) **108a** (280 mg, 0,8 mmol), *(S)*-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f** (500 mg, 0,96 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0,040 mmol), K_3PO_4 (360 mg, 1,6 mmol), trihidrato de acetato sódico (240 mg, 1,6 mmol) y acetonitrilo (100 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **164a** (320 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 677,3.

Ejemplo 164 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **164**

Una mezcla de **164a** (200 mg, 0,30 mmol) y $NaBH_4$ (36 mg, 0,90 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se

purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **164** (140 mg, 72 %) en forma de un sólido de color verde claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 679,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,12 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,52 (s, 2H), 2,44 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,35 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 165a (*S*)-4-(5-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)nicotinaldehído **165a**



165a

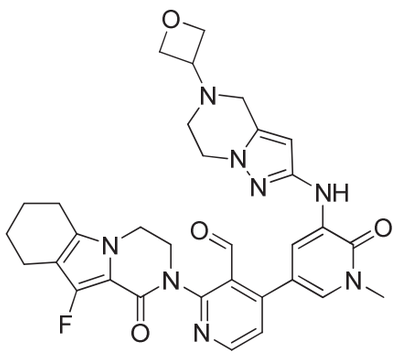
Un matraz de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)nicotinaldehído **103b** (164 mg, 0,50 mmol), (*S*)-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f** (347 mg, 0,70 mmol), acetato potásico (137 mg, 1,4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (29 mg, 0,035 mmol), agua (5 gotas), y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 25/1) para proporcionar **165a** (151 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 661 .

Ejemplo 165 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **165**

A una solución de **165a** (100 mg, 0,15 mmol) en metanol (10 ml) se añadió $NaBH_4$ (34 mg, 0,90 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la

mezcla se inactivó con agua (8 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **165** (35 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 663. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 2,0 Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,83-6,81 (m, 2H), 4,97 (s a, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,49-4,32 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,17-3,16 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 3H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,27-1,25 (m, 1H), 0,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 166a 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **166a**



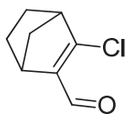
166a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **163a** (354 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (289 mg, 0,83 mmol), $PdCl_2$(dppf) (68 mg, 0,08 mmol), K_3PO_4 (352 mg, 1,66 mmol), acetato sódico (136 mg, 1,66 mmol), acetonitrilo (50 ml), y agua (3 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **166a** (305 mg, 60 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$: 613,6.

Ejemplo 166 10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **166**

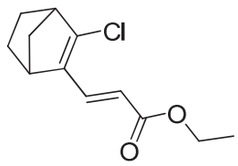
A una suspensión de **166a** (250 mg, 0,41 mmol) en metanol (20 ml) se añadió borohidruro sódico (47 mg, 1,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación se inactivó con agua (2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **166** (20 mg, 6,6 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 615,6. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,69-4,65-4,67 (m, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,842,82 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 167a 3-Clorobiciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carbaldehído **167a**



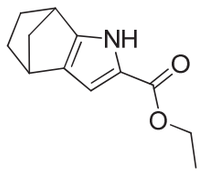
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 l equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 1,2-dicloroetano anhidro (24 ml) y DMF anhidra (9,12 g, 125 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió oxicloruro de fósforo (15,3 g, 100 mmol) durante un periodo de 5 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 y 10 °C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (5,50 g, 50,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche. Después de este tiempo, la reacción se vertió en una solución de monohidrogenofosfato potásico (43,5 g, 250 mmol) en agua (200 ml) y se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (300 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase de cloruro de metileno se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:100 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **167a** en forma de un aceite de color amarillo (2,2 g, 28 %). MS: $[M+H]^+$ 157. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (s, 1H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,08-3,07 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 1H), 1,41-1,17 (m, 3H).

Ejemplo 167b (*E*)-3-(3-Clorobiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)acrilato de etilo **167b**



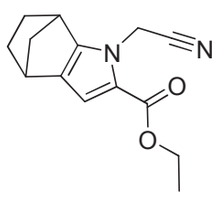
A una solución de **167a** (9,0 g, 57,7 mmol) en cloruro de metileno (250 ml) se añadió 2-(trifenil-λ^5-fosfaniliden)acetato de etilo (20 g, 57,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:100 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **167b** en forma de un aceite de color amarillo (6,0 g, 46 %). MS: $[M+H]^+$ 227.

Ejemplo 167c 3-Azatriciclo[5.2.1.$0^{2,6}$]deca-2(6),4-dieno-4-carboxilato de etilo **167c**



A una solución de **167b** (5,0 g, 22 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió NaN_3 (2,2 g, 33 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C durante 6 horas. Se añadió agua (13 ml) a la mezcla de reacción después de enfriar a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **167c** en forma de un sólido de color pardo (2,7 g, 60 %). MS: $[M+H]^+$ 206. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,51 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,16 (c, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,91-0,89 (m, 2H).

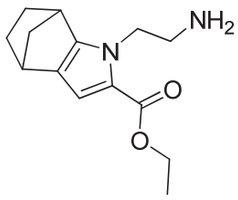
Ejemplo 167d 3-(Cianometil)-3-azatriciclo[5.2.1.$0^{2,6}$]deca-2(6),4-dieno-4-carboxilato de etilo **167d**



En una solución de **167c** (3,0 g, 14,6 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se añadió NaH (880 mg, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-bromoacetonitrilo (3,5 g, 29,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 1 hora. A continuación se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la reacción, se añadió agua (30 ml) y la mezcla

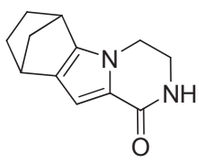
resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **167d** en forma de un sólido de color pardo (2,6 g, 72 %). MS: $[M+H]^+$ 245.

Ejemplo 167e 3-(2-Aminoetil)-3-azatriciclo[5.2.1.$0^{2,6}$]deca-2(6),4-dieno-4- carboxilato de etilo **167e**



Una suspensión de **167d** (4,0 g, 16 mmol) y Ni Raney (400 mg) en metanol (60 ml) se hidrogenó en un aparato de Parr a 50 psi (345 kPa) durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **167e** en forma de un sólido de color amarillo (2,0 g, 50 %). MS: $[M+H]^+$ 249.

Ejemplo 167f 3,6-Diazatetraciclo[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona **167f**

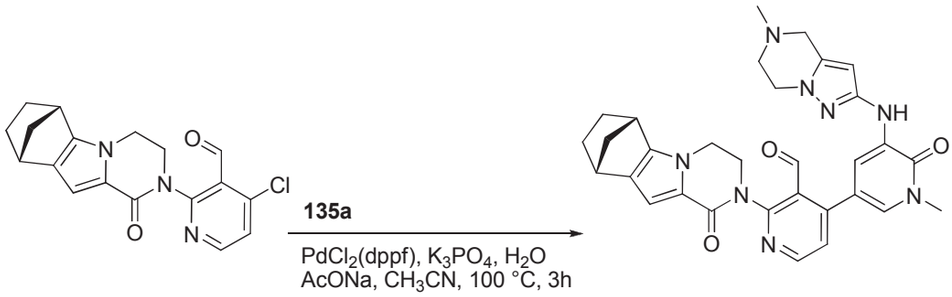


En una solución de **167e** (1,8 g, 7,2 mmol) en etanol (40 ml) se añadió metóxido sódico (2,5 g, 36 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 12 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar el racemato en forma de un sólido de color pardo (800 mg, 53 %), la resolución quiral del cual proporcionó **167f** y **170a**. MS: $[M+H]^+$ 203.

Ejemplo 167g 4-Cloro-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído **167g**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), **167f** (400 mg, 2,0 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (1,30 g, 6,0 mmol) y acetato potásico (390 mg, 4,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (110 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (180 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **167g** (391 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 342,2.

Ejemplo 167h 4-[1-Metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1*S*,11*R*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído **167h**



167g **167h**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **167g** (150 mg, 0,44 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (169 mg, 0,44 mmol), acetato sódico (72 mg, 0,88 mmol), K_3PO_4 (234 mg, 0,88 mmol), $PdCl_2$(dppf) (36 mg, 0,044 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **167h** (132 mg, 53 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 565,3.

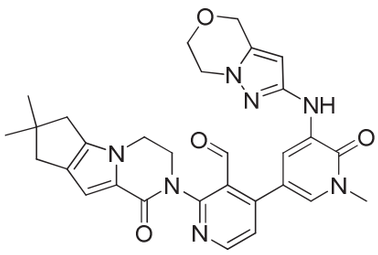
Ejemplo 167 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **167**

A una solución de **167h** (120 mg, 0,21 mmol) en metanol (20 ml) se añadió $NaBH_4$ (24 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **167** (98 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 567,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,98 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,52-3,33 (m, 3H), 3,29 (s p, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,60-1,59 (m, 1H), 1,09-0,91 (m, 2H).

Ejemplo 168a 3-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **168a**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con la mezcla de 5-bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **129c** (1,3 g, 4,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,03 g, 8,0 mmol), $PdCl_2$(dppf) (439 mg, 0,60 mmol), acetato potásico (784 mg, 8,0 mmol) y 1,4-dioxano (60 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después de la finalización de la reacción y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **168a** (446 mg, 30 %). MS: $[M+H]^+$ 373.

Ejemplo 168b 4-(1-Metil-5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il)nicotinaldehído **168b**



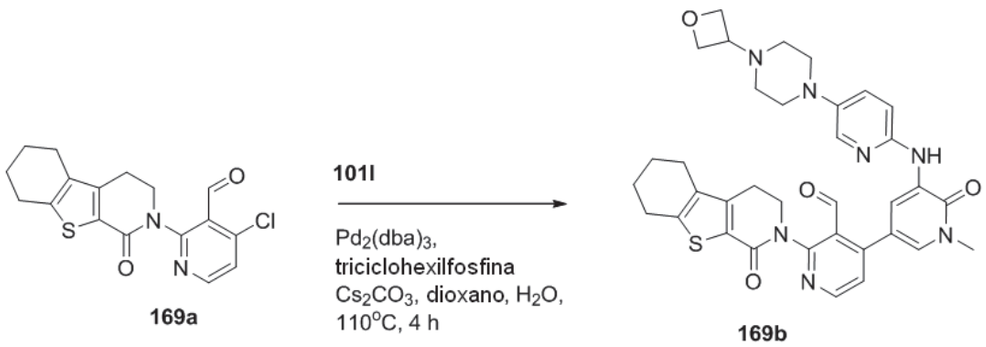
168b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (200 mg, 0,58 mmol), **168a** (433 mg, 1,16 mmol), $PdCl_2$(dppf) (48 mg, 0,052 mmol), K_3PO_4 (246 mg, 1,16 mmol), acetato sódico (96 mg, 1,16 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **168b** (250 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 554,6.

Ejemplo 168 2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **168**

A una suspensión de **168b** (200 mg, 0,36 mmol) a 0 °C en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (42 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó con agua (2 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **168** (53 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,6. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,09-4,08 (m, 4H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo 169a 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina-3-carbaldehído **169a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (1276 mg, 5,80 mmol), 8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **105e** (600 mg, 2,90 mmol), CuI (551 mg, 2,90 mmol), K_2CO_3 (800 mg, 5,80 mmol), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (696 mg, 2,90 mmol), y dioxano (20 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 10 min, la mezcla se agitó a 95 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Al residuo se añadió agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **169a** (171 mg, 17 %). LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 347.

Ejemplo 169b 4-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina-3-carbaldehído **169b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **169a** (150 mg, 0,43 mmol), 3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (200 mg, 0,43 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37 mg, 0,040 mmol), triciclohexilfosfina (120 mg, 0,43 mmol), Cs_2CO_3 (281 mg, 0,86 mmol), dioxano (10 ml), y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **169b** en forma de un sólido de color amarillo (45 mg, 16 %). LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 652.

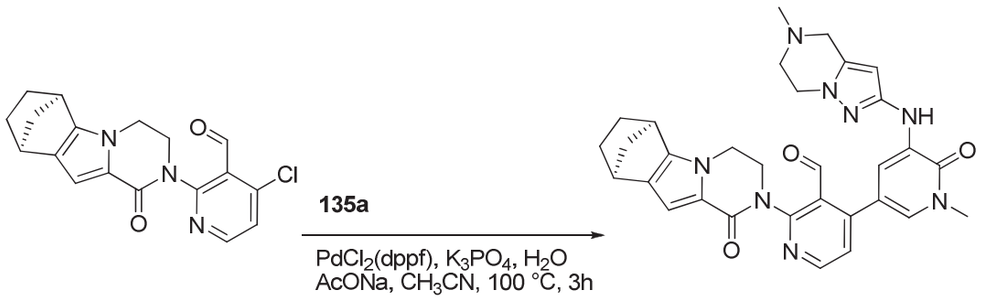
Ejemplo 169 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona **169**

Una mezcla de **169b** (45 mg, 0,070 mmol), $NaBH_4$ (8 mg, 0,21) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **169** (14 mg, 30 %). LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 654. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,47-4,41 (m, 4H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 4H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,89-2,88 (m, 1H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 4H).

Ejemplo 170b 4-Cloro-2-[(1*R*,11*S*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído **170b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), (1*S*,11*R*)-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona **170a** (400 mg, 2,0 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (1,30 g, 6,0 mmol) y acetato potásico (390 mg, 4,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (110 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (180 mg, 0,20 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **170b** (405 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 342,2.

Ejemplo 170c 4-[1-Metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1*R*,11*S*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído **170c**



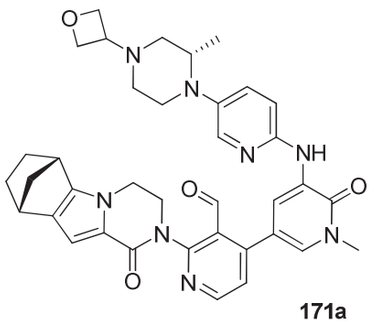
170b **170c**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **170b** (150 mg, 0,44 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (169 mg, 0,44 mmol), acetato sódico (72 mg, 0,88 mmol), K_3PO_4 (234 mg, 0,88 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg, 0,044 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **170c** (146 mg, 52 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 565,3.

Ejemplo 170 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **170**

Una solución de **170c** (122 mg, 0,22 mmol) en metanol (20 ml) se añadió $NaBH_4$ (24 mg, 0,64 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 567,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,98 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,49-3,47 (m, 3H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,09-0,88 (m, 2H).

Ejemplo 171a 4-[1-Metil-5-({5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1*S*,11*R*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído **171a**



171a

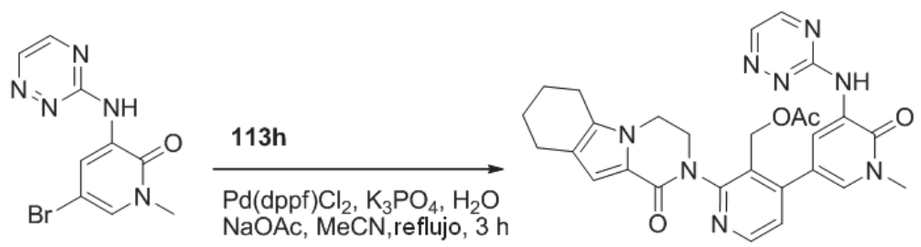
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetonitrilo (30 ml), 4-cloro-2-[(1*S*,11*R*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído **167g** (170 mg, 0,50 mmol), (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona **130f** (336 mg, 0,70 mmol), agua (3 ml), y acetato potásico (147 mg, 1,5 mmol). Después de burbujear argón a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (408 mg, 0,05 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 100 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar **171a** (95 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 661,3.

Ejemplo 171 (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **171**

A una solución de **171a** (90 mg, 0,136 mmol) en metanol (10 ml) se añadió $NaBH_4$ (26 mg, 0,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. Se inactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **171** (35 mg, 31,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 663,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,5, 9,0 Hz 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,97 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,50-4,37 (m, 4H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H),

1,88-1,754 (m, 3H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,98-0,96 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 172a 3-(1,2,4-Triazin-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **172a**



172a **172b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (100 ml), 1,2,4-triazin-3-amina (1,5 g, 15,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,2 g, 15,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (458 mg, 1,56 mmol), Xantphos (1,8 g, 3,12 mmol) y carbonato de cesio (10 g, 31,2 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar **172a** en forma de un sólido de color amarillo (1,76 g, 40 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 282.

Ejemplo 172b Acetato de (4-(5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **172b**

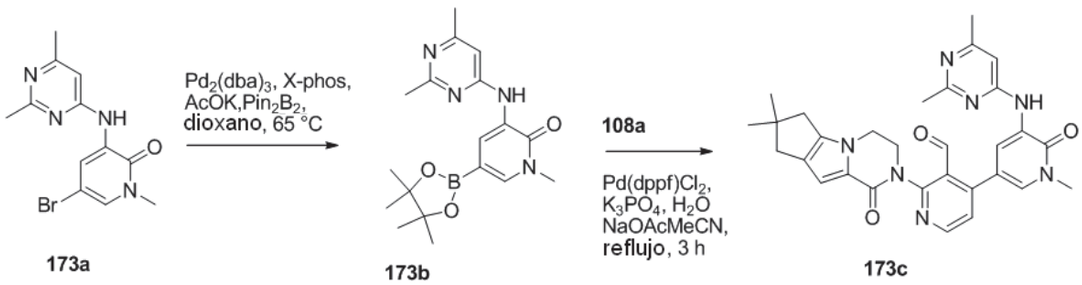
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **172a** (200 mg, 0,71 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (272 mg, 0,71 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (58 mg, 0,071 mmol), acetato sódico (193 mg, 1,42 mmol), K_3PO_4 (321 mg, 1,42 mmol), agua (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar **172b** en forma de un sólido de color amarillo (380 mg, 99 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 541,2.

Ejemplo 172 2-(4-(5-(1,2,4-Triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **172**

Una mezcla de **172b** (350 mg, 0,65 mmol) e hidróxido de litio (273 mg, 6,5 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 36 °C durante 0,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó por HPLC preparativa en fase inversa

para proporcionar **172** (90 mg, 28 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 499,2. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,10 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,65-4,51 (m, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 2H).

Ejemplo 173a 5-Bromo-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **173a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (150 ml), 2,6-dimetilpirimidin-4-amina (2,5 g, 20,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,4 g, 20,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,86 mg, 2,03 mmol), Xantphos (2,3 g, 4,06 mmol) y carbonato de cesio (13,2 g, 40,6 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar **173a** en forma de un sólido de color amarillo (4,4 g, 40 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 309,0.

Ejemplo 173b 3-(2,6-Dimetilpirimidin-4-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **173b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **173a** (1,5 g, 4,9 mmol), Pin_2B_2 (6,2 g, 24,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (449 mg, 0,49 mmol), X-phos (467 mg, 0,98 mmol), acetato potásico (1,4 g, 14,7 mmol), y dioxano (60 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h. La reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar **173b** en forma de un sólido de color gris claro (1,2 g, 72 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 357,2.

Ejemplo 173c 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridina-3-carbaldehído **173c**

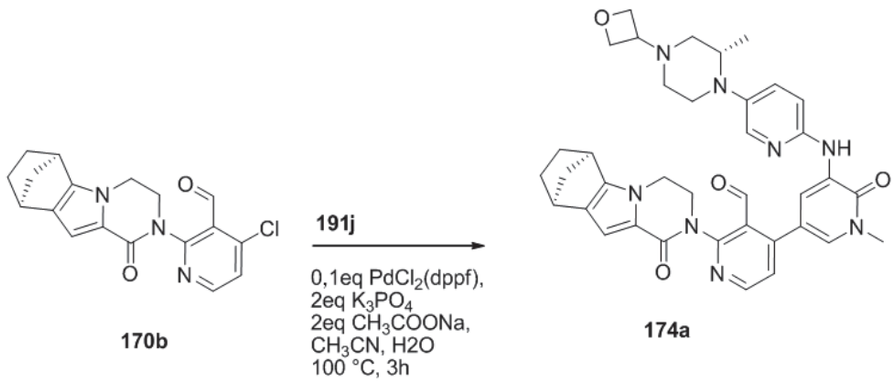
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **173b** (250 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-

carbaldehído **108a** (240 mg, 0,70 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (57 mg, 0,071 mmol), acetato sódico (19 mg, 1,4 mmol), K_3PO_4 (316 mg, 1,4 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar **173c** en forma de un sólido de color pardo (300 mg, 80 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 538,3.

Ejemplo 173 2-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **173**

A 0 °C, a una solución de **173c** (290 mg, 0,54 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (62 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se inactivó con agua (1 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **173** en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 17 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 540,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, solapado, 5H), 2,51 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,02 (s, 6H).

Ejemplo 174a 4-[1-Metil-5-({5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il} amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-[(1*R*,11*S*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído **174a**



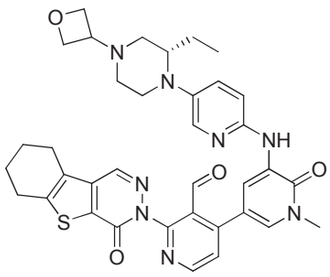
Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-2-[(1*R*,11*S*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldehído **170b** (200 mg, 0,59 mmol), 1-metil-3-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **191j** (400 mg, 0,88 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (50 mg, 0,06 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (300 mg, 1,20 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de

tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **174a** en forma de un sólido de color rojo (170 mg, 44 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 661,3.

Ejemplo 174 (1*R*,11*S*)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona **174**

Una mezcla de **174a** (150 mg, 0,23 mmol), $NaBH_4$ (34 mg, 0,90), y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **174** (42 mg, 28 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 663,3. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,85-7,84 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 3,5, 11,0 Hz, 1H), 6,82-6,80 (m, 2H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,72-4,61 (m, 5H), 4,08-4,05 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,93-1,91 (m, 3H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H).

Ejemplo 175a 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **175a**



175a

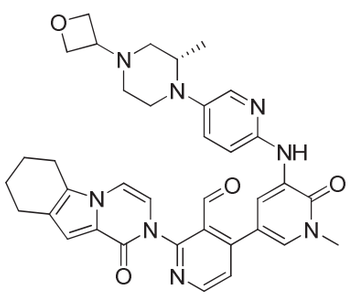
Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (150 mg, 0,43 mmol), 3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f** (215 mg, 0,43 mmol), $PdCl_2$(dppf) (33 mg, 0,040 mmol), trihidrato de K_3PO_4 (202 mg, 0,86 mmol), acetato sódico (71 mg, 0,86 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato

de etilo para proporcionar **175a** en forma de un sólido de color amarillo (108 mg, 37 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 679.

Ejemplo 175 3-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **175**

Una mezcla de **175a** (200 mg, 0,16 mmol), $NaBH_4$ (18 mg, 0,48), y metanol (8 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **175** (55 mg, 50 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 681. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 3H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 4H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 2H), 0,79 (t, J = 9,5 Hz, 3H).

Ejemplo 176a (*S*)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **176a**



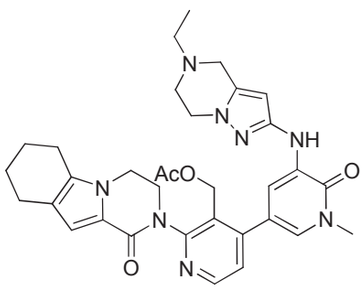
176a

Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **121a** (180 mg, 0,55 mmol), (*S*)-1-metil- 3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (397 mg, 0,82 mmol), $PdCl_2$(dppf) (45 mg, 0,06 mmol), trihidrato de K_3PO_4 (286 mg, 1,10 mmol), acetato sódico (90 mg, 1,10 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **176a** en forma de un sólido de color rojo (228 mg, 64 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 647,3.

Ejemplo 176 (S)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **176**

Una mezcla de **176a** (200 mg, 0,31 mmol), $NaBH_4$ (47 mg, 1,20), y metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **176** (42 mg, 28 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 649,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 3H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 177a Acetato de (4-(5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **177a**



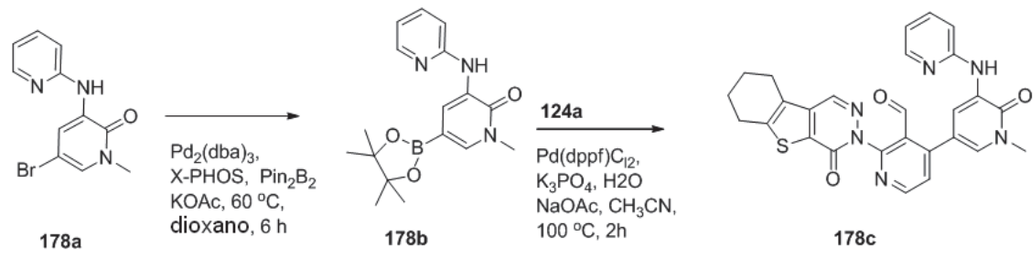
177a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **208c** (300 mg, 0,85 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (1,21 g, 3,16 mmol), $PdCl_2$(dppf) (35 mg, 0,043 mmol), K_3PO_4 (361 mg, 1,70 mmol), acetato sódico (140 mg, 1,70 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **177a** (365 mg, 60 %) en forma de un aceite de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 611.

Ejemplo 177 2-(4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **177**

A una solución de **177a** (300 mg, 0,49 mmol) en propan-2-ol (4 ml), tetrahidrofurano (4 ml), y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (35 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **177** (79 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 569. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,61-4,60 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 4H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,91 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,63-2,55 (m, 6H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 178a 5-Bromo-1-metil-3-(piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **178a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (60 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (8,0 g, 31,8 mmol), piridin-2-amina (1,0 g, 10,6 mmol) y carbonato de cesio (7,0 g, 21,2 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (616 mg, 1,0 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (973 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 12 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **178a** (1,5 g, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 280.

Ejemplo 178b 1-Metil-3-(piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **178b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **178a** (1,06 g, 3,8 mmol), Pin_2B_2 (4,8 g, 19,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (348 mg, 0,38 mmol), X-Phos (350 mg, 0,76 mmol), acetato potásico (1,12 g, 11,40 mmol), y dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 6 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **178b** en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 96 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 328,2.

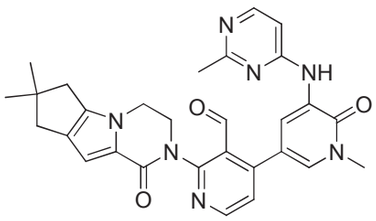
Ejemplo 178c 4-{1-Metil-6-oxo-5-[(piridin-2-il)amino]piridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **178c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **178b** (131 mg, 0,40 mmol), 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (138 mg, 0,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0,040 mmol), K_3PO_4 (170 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (66 mg, 0,80 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **178c** en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 88 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 511,2.

Ejemplo 178 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **178**

A una solución de **178c** (179 mg, 0,35 mmol) en metanol (6 ml) se añadió borohidruro sódico (39 mg, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó con agua (1,0 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **178** (100 mg, 56 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 513,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 4,47-4,45 (m, 2H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 4H).

Ejemplo 179a 4-(1-Metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il)nicotinaldehído **179a**



179a

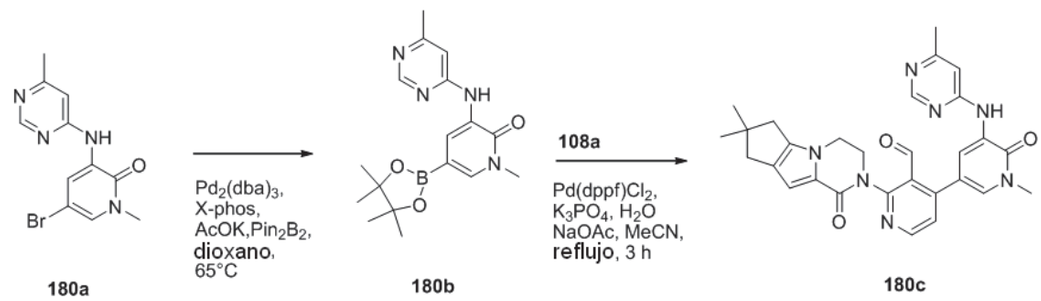
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **213b** (510 mg, 1,5 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (343 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (424 mg, 2,0 mmol), acetato sódico (272 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (40 mg, 0,044 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **179a** (300 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 524.

Ejemplo 179 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **179**

A una solución de **179a** (262 mg, 0,50 mmol) en metanol/diclorometano (10/10 ml) se añadió $NaBH_4$ (57 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y diclorometano (20 ml). La fase de agua se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **179** (180 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 526. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H),

3,91-3,90 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 180a 5-Bromo-1-metil-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **180a**



180a **180b** **180c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 6-metilpirimidin-4-amina (800 mg, 2,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (694 mg, 2,6 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (238 mg, 0,26 mmol), Xantphos (300 mg, 0,52 mmol), Cs_2CO_3 (1,7 g, 5,2 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **180a** en forma de un sólido de color amarillo (800 mg, 36 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 295,1.

Ejemplo 180b 1-Metil-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **180b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **180a** (1,0 g, 3,4 mmol), Pin_2B_2 (4,3 g, 17 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (312 mg, 0,34 mmol), X-phos (324 mg, 0,68 mmol), acetato potásico (666 mg, 6,8 mmol), y dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 14 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (80 ml) para proporcionar **180b** en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 50 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 343,2.

Ejemplo 180c 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridina-3-carbaldehído **180c**

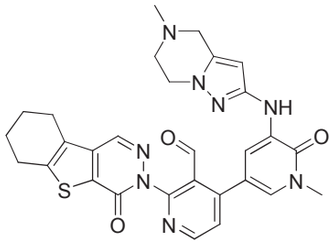
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **180b** (239 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-

carbaldehído **108a** (239 mg 0,70 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (57 mg, 0,070 mmol), acetato sódico (115 mg, 1,4 mmol), K_3PO_4 (320 mg, 1,4 mmol), agua (5 ml), y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **180c** en forma de un sólido de color amarillo (170 mg, 47 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 524,2.

Ejemplo 180 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **180**

A 0 °C, a una solución de **180c** con agua (1 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **180** (47 mg, 32 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 526,2. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,13 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,29-4,15 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 181a 4-[1-Metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9), 2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **181a**



181a

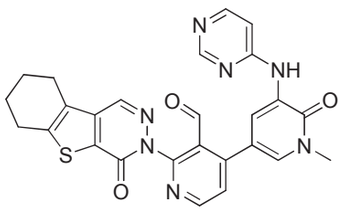
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (210 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (346 mg, 0,90 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (270 mg, 1,2 mmol), trihidrato de acetato sódico (180 mg, 1,2 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (40 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre

gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **181a** (300 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 569,3.

Ejemplo 181 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **181**

Una mezcla de **181a** (300 mg, 0,50 mmol) y $NaBH_4$ (60 mg, 1,5 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **181** (100 mg, 35 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 571,2. RMN ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,32 (s a, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 4H).

Ejemplo 182a 4-{1-Metil-6-oxo-5-[(pirimidin-4-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **182a**



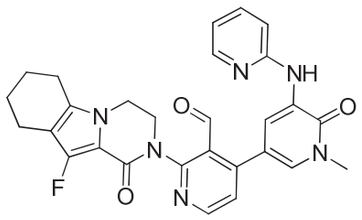
182a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (345 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **143a** (328 mg, 1,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (82 mg, 0,10 mmol), acetato sódico (162 mg, 2,0 mmol), K_3PO_4 (424 mg, 2,0 mmol) y acetonitrilo/agua (20/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **182a** en forma de un sólido de color amarillo (156 mg, 30 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 512,1.

Ejemplo 182 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **182**

A temperatura ambiente, a una solución de **182a** (140 mg, 0,27 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (31 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se inactivó con agua (1 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **182** en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 43 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,2. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,44-4,42 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,99-2,98 (m, 2H), 2,88-2,87 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 4H).

Ejemplo 183a 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **183a**



183a

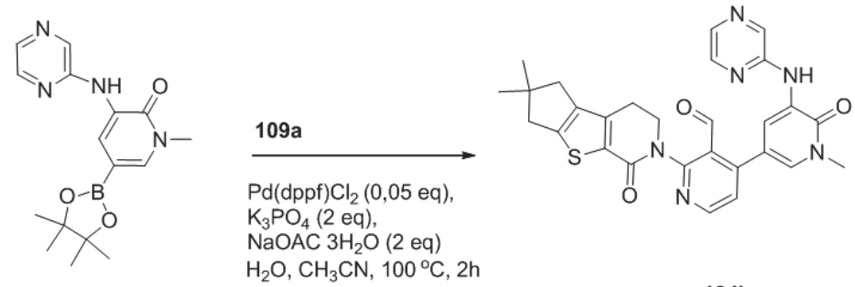
Un matraz de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (297 mg, 0,57 mmol), 1-metil-3-(piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **178b** (186 mg, 0,57 mmol), acetato sódico (90 mg, 1,1 mmol), K_3PO_4 (234 mg, 1,1 mmol), $PdCl_2$(dppf) (50 mg, 0,057 mmol), acetonitrilo (25 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **183a** (178 mg, 61 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 513,3.

Ejemplo 183 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **183**

Una mezcla de **183a** (160 mg, 0,31 mmol) y $NaBH_4$ (59 mg, 1,55 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se inactivó a continuación con agua y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **183** (42 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS-ESI: $[M+H]^+$ 515,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, *J* = 2,5 Hz,

1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 4,95 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 184a 1-Metil-3-(pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **184a**



184a **184b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a** (600 mg, 2,1 mmol), Pin_2B_2 (2540 mg, 10 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (100 mg, 0,11 mmol), X-phos (100 mg, 0,25 mmol), acetato potásico (600 mg, 6,1 mmol), y dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar **184a** en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 90 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 329,4.

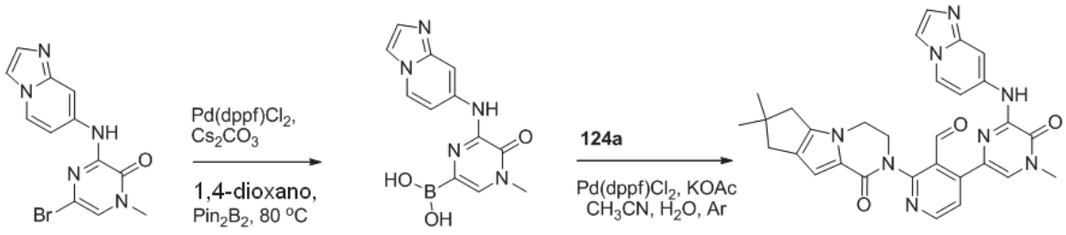
Ejemplo 184b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}piridina-3-carbaldehído **184b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **109a** (100 mg, 0,30 mmol), **184a** (170 mg, 0,60 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 0,015 mmol), K_3PO_4 (130 mg, 0,60 mmol), trihidrato de acetato sódico (85 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (6 gotas). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **184b** (80 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 527,2.

Ejemplo 184 6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona **184**

Una mezcla de **184b** (80 mg, 0,15 mmol) y $NaBH_4$ (18 mg, 0,45 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **184** (24 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 529,3. RMN ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,32 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,61-2,51 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 185a 5-Bromo-3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-7-ilamino)-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona **185a**



185a **185b** **185c**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con imidazo[1,2-*a*]piridin-7-amina (665 mg, 5,0 mmol), Cs_2CO_3 (3,26 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona (1,86 g, 7,0 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (458 mg, 0,50 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró que quedaba una pequeña cantidad de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con diclorometano (60 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (60/1 a 30/1) para proporcionar **185a** (700 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 320.

Ejemplo 185b Ácido 6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-ilborónico **185b**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **185a** (638 mg, 1,99 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (Pin_2B_2, 2,54 mg, 10 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (163 mg, 0,18 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 3,98 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con éter de petróleo (150 ml) y acetato de etilo (15 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (60/1 a 15/1) para proporcionar **185b** (400 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS-ESI: $[M+H]^+$ 286.

Ejemplo 185c 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(6-{imidazo[1,2-*a*]piridin-7-ilamino}-4-metil-5-oxopirazin-2-il)piridina-3-carbaldehído **185c**

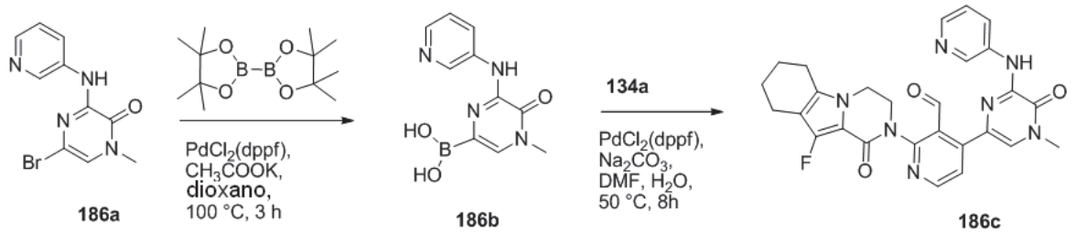
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **185b** (400 mg, 1,40 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (192 mg, 0,56 mmol), acetato potásico (220 mg, 2,24 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (49 mg, 0,054 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1 a 10:1) para proporcionar **185c** (90 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 549.

Ejemplo 185 2-{3-Hidroximetil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **185**

A una solución de **185c** (80 mg, 0,146 mmol) en metanol (5 ml) se añadió $NaBH_4$ (34 mg, 0,90 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (3 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **185** (49 mg, 61 %) en

forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 551. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,519-4,481 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 3H), 3,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 186a 5-Bromo-1-metil-3-(piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **186a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con piridin-3-amina (940 mg, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (5,4 g, 20 mmol), *i*-propanol (50 ml), y di-*i*-propiletilamina (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Después de la finalización de la reacción, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **186a** (1,4 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 281,6.

Ejemplo 186b Ácido 4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-ilborónico **186b**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **186a** (800 mg, 2,86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,18 g, 8,57 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (204 mg, 0,28 mmol), acetato potásico (560 mg, 5,71 mmol), y dioxano (60 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se agitó a 100 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo sólido se lavó con éter de petróleo (2 x 30 ml) para proporcionar **186b** (406 mg, 58 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 247,3.

Ejemplo 186c 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)nicotinaldehído **186c**

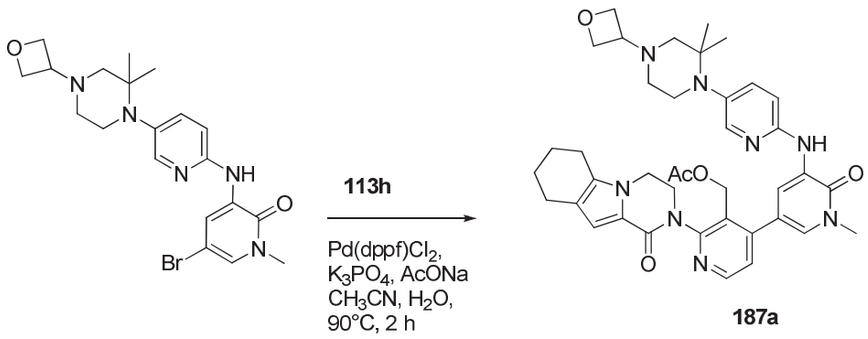
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **186b** (127 mg, 0,52 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (180 mg, 0,52 mmol), Na_2CO_3 (110 mg, 1,04 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (38 mg, 0,052 mmol), DMF (12 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se

calentó a 50 °C durante 8 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **186c** (132 mg, 49 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,3.

Ejemplo 186 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **186**

A una solución de **186c** (118 mg, 0,23 mmol) en metanol (15 ml) se añadió $NaBH_4$ (27 mg, 0,70 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **186** (33 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 516,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 187a Acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **187a**



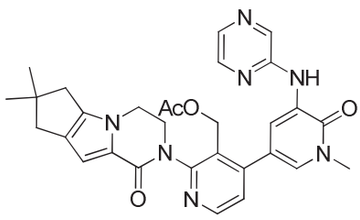
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190e** (200 mg, 1,0 eq., 0,45 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **113i** (345 mg, 2 eq., 0,90 mmol), $PdCl_2$(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,045 mmol), K_3PO_4 (191 mg, 2 eq., 0,90 mmol), acetato sódico (74 mg, 2,0 eq., 0,90 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/etanol para

proporcionar **187a** (100 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 707,4.

Ejemplo 187 2-(4-(5-(5-(2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **187**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **187a** (100 mg, 1 eq., 0,14 mmol), hidróxido de litio (54 mg, 10 eq., 1,4 mmol), *i*-propanol (3 ml), THF (3 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **187** en forma de un sólido de color blanco (43 mg, 46 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 665,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 4H), 4,25-3,85 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,03-2,54 (m, 4H), 2,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,32-2,12 (m, 4H), 1,79-1,67 (m, 4H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 188a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **188a**



188a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a** (210 mg, 0,70 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (560 mg, 1,4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (70 mg, 0,035 mmol), K_3PO_4 (320 mg, 1,4 mmol), trihidrato de acetato sódico (210 mg, 1,4 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (6 gotas). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **188a** (150 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 554,2.

Ejemplo 188 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **188**

Una mezcla de **188a** (150 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio (103 mg, 2,7 mmol) en *i*-propanol/THF (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **188** (40 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 512,3. RMN ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, solapado, 2H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,68-4,51 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 189a 4-(Pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **189a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con DMSO (250 ml), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,8 g, 85,0 mmol), 2-cloropirazina (9,7 g, 85,0 mmol), y Cs_2CO_3 (55,3 g, 170 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 días. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **189a** (13,3 g, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 265,3.

Ejemplo 189b 4-(5-Bromopirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **189b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetonitrilo (150 ml), **189a** (3,0 g, 8,8 mmol), y N-bromosuccinimida (1,56 g, 8,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **189b** en forma de un sólido de color amarillo (2,85 g, 73,4 %). MS: $[M+H]^+$ 343,3. RMN ^1H (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,48-3,46 (m, 4H), 3,42-3,40 (m, 4H), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo 189c 4-(5-(Difenilmetilenamino)pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **189c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **189b** (3,3 g, 9,6 mmol), difenilmetanimina (1,74 g, 9,6 mmol), diacetato de paladio (440 mg, 0,48 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (598 mg, 0,96 mmol), Cs_2CO_3 (6,2 g, 19,2 mmol)

y 1,4-dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 115 °C durante 64 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **189c** en forma de un sólido de color amarillo (3,2 g, 75 %). MS: $[M+H]^+$ 444,2.

Ejemplo 189d 4-(5-Aminopirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **189d**

A una solución de **189c** (2,5 g, 5,6 mmol) en metanol (25 ml) se añadió acetato sódico (0,56 g, 6,8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,7 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 15:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **189d** (1,3 g, 71 %). MS: $[M+H]^+$ 280,3.

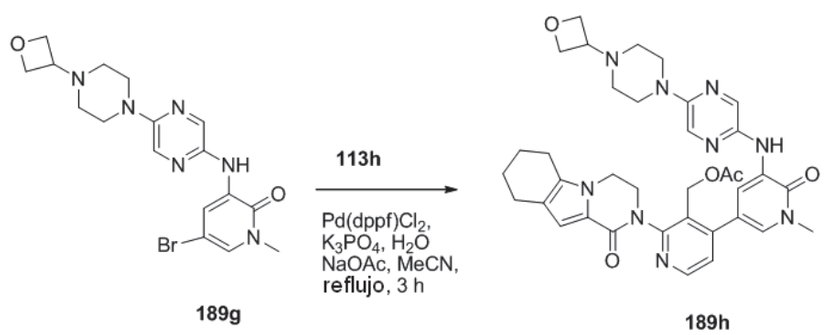
Ejemplo 189e 4-(5-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **189e**

Una mezcla de **189d** (1,1 g, 3,94 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,1 g, 3,94 mmol), diacetato de paladio (45 mg, 0,20 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (245 mg, 0,39 mmol), y Cs_2CO_3 (2,6 g, 7,9 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se calentó a 120 °C durante 2 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **189e** (900 mg, 54 %). MS: $[M+H]^+$ 465,1.

Ejemplo 189f 5-Bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **189f**

Una mezcla de **189e** (1,0 g, 2,2 mmol) y HCl/dioxano 4,0 M (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar **189f** en bruto en forma de un sólido de color amarillo (760 mg, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ 395,1.

Ejemplo 189g 5-Bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona **189g**



Una mezcla de **189f** (740 mg, 2,0 mmol), oxetan-3-ona (288 mg, 4,0 mmol), $NaBH_3CN$ (315 mg, 5,0 mmol) y cloruro de cinc (680 mg, 5,0 mmol) en metanol (60 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. A continuación se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. El extracto combinado se concentró a presión reducida para proporcionar **189g** en bruto en forma de un sólido de color amarillo (660 mg, 78 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ 423,1.

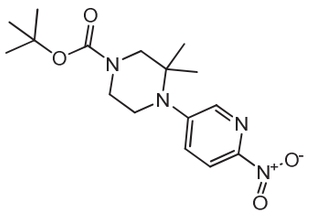
Ejemplo 189h Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **189h**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **189g** (180 mg, 0,43 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (165 mg, 0,43 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0,043 mmol), acetato sódico (71 mg, 0,86 mmol), K_3PO_4 (194 mg, 0,86 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **189h** en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 34 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 680,3.

Ejemplo 189 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **189**

A temperatura ambiente, a una solución de **189h** (90 mg, 0,13 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 5 ml) y agua (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (126 mg, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó con por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **189** (60 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 638,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,72-4,50 (m, 6H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,49 (m, 5H), 2,61-2,43 (m, 8H), 1,92-1,78 (m, 4H).

Ejemplo 190a 3,3-Dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **190a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-2-nitropiridina (5,6 g, 28,0 mmol), 3,3-dimetil-4-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 14,0 mmol), carbonato de cesio (9,1 g, 28 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min, se añadieron Binap (870 mg, 1,4 mmol) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (1,2 g, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se agitó a 120 °C durante 24 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **190a** (1,27 g, 27 %). LCMS: $[M+H]^+$ 337,2.

Ejemplo 190b 4-(6-Aminopiridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **190b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 3,3-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **190a** (1100 mg, 3,2 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (10 % húmedo, 110 mg), y metanol (20 ml). A continuación se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de agente de filtrado de tierra de diatomeas (CELITE®, Imerys Minerals California, Inc.) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **190b** (950 mg, 94 %). LCMS: $[M+H]^+$ 307,3.

Ejemplo 190c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino) piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **190c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-(6-aminopiridin -3-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **190b** (950 mg, 3,1 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1240 mg, 4,6 mmol), 1,4-dioxano (30 ml), y carbonato de cesio (2015 mg, 6,2 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 5 min, se añadieron Xantphos (179 mg, 0,31 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (283 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 10 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **190c** (1,21 g, 79 %). LCMS: $[M+H]^+$ 492,1.

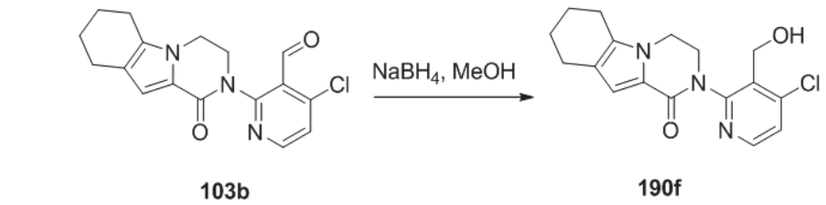
Ejemplo 190d 5-Bromo-3-(5-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190d**

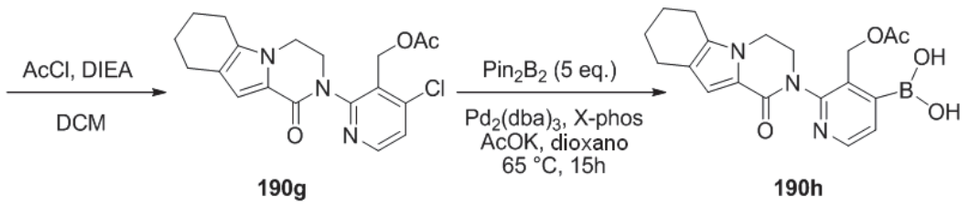
A una solución de 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **190c** (1,19 g, 1,9 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió HCl 3 M en éter dietílico (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar **190d** (900 mg, 95 %). LCMS: $[M+H]^+$ 392,1.

Ejemplo 190e 5-Bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190e**

Una mezcla de 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-piridin-2(1H)-ona **190d** (900 mg, 2,3 mmol), oxetan-3-ona (497 mg, 6,9 mmol), $NaBH_3CN$ (435 mg, 6,9 mmol) y cloruro de cinc (311 mg, 2,3 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 4 horas. A continuación se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **190e** (800 mg, 78 %). LCMS: $[M+H]^+$ 448,1. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,69-4,61 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,50-3,14 (m, 3H), 2,43-2,17 (m, 4H), 1,06 (s, 6H).

Ejemplo 190f 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **190f**





A una solución de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-nicotinaldehído **103b** (1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (30 ml) se añadió borohidruro sódico (380 mg, 9,0 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó con agua (10 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar **190f** en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 90 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 332.

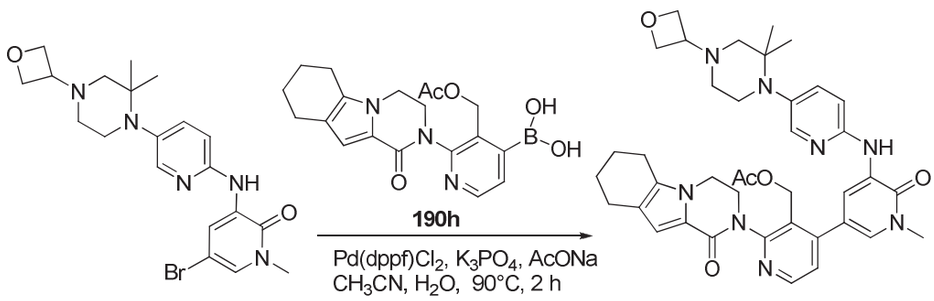
Ejemplo 190g Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metilo **190g**

A una mezcla de 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **190f** (900 mg, 2,7 mol) y trietilamina (900 mg, 9,0 mol) en diclorometano (25 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (600 mg, 6,0 mol) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar **190g** en forma de un sólido de color blanco (950 mg, 94 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 374.

Ejemplo 190h Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190h**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190g** (950 mg, 2,5 mmol), Pin_2B_2 (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,6 g, 2,0 eq., 5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (230 mg, 0,1 eq., 0,25 mmol), X-phos (232 mg, 0,2 eq., 0,50 mmol), acetato potásico (735 mg, 3 eq., 7,5 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **190h** en forma de un sólido de color amarillo (950 mg, 87 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 383.

Ejemplo 190i Acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190i**



190e **190i**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190e** (200 mg, 1,0 eq., 0,45 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **190h** (345 mg, 2 eq., 0,90 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (36 mg, 0,1 eq., 0,045 mmol), K_3PO_4 (191 mg, 2 eq., 0,90 mmol), acetato sódico (74 mg, 2,0 eq., 0,90 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/etanol para proporcionar **190i** (100 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 707,4.

Ejemplo 190 2-[4-[5-[[5-[2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **190**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190i** (100 mg, 1 eq., 0,14 mmol), hidróxido de litio (54 mg, 10 eq., 1,4 mmol), *i*-propanol (3 ml), THF (3 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **190** en forma de un sólido de color blanco (43 mg, 46 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 665,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 4H), 4,25-3,85 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,03-2,54 (m, 4H), 2,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,32-2,12 (m, 4H), 1,79-1,67 (m, 4H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 191a N-*terc*-Butil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida **191a**

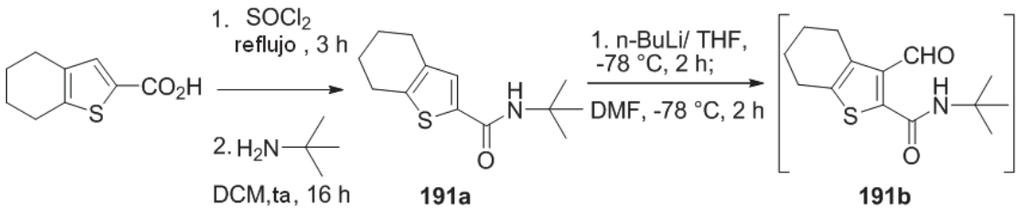
Una mezcla de ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (500 g, 2,75 mol, 1,0 eq.) y cloruro de tionilo (655 g, 5,5 mol, 2,0 eq.) se calentó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (1,0 l) y se añadió una solución de *terc*-butilamina (402 g, 5,5 mol, 2,0 eq.) en diclorometano (500 ml) con agitación mientras la temperatura de la mezcla se mantenía por debajo de 10 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mayoría del disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se enfrió en un baño de hielo y se introdujo lentamente solución 2 M de KOH para ajustar el pH a 11 con agitación. La suspensión se filtró y el sólido se recogió, se lavó tres veces con agua, y se secó al vacío para proporcionar **191a** en forma de un sólido de color blanco (580 g, 80 %, en dos etapas). MS: $[M+H]^+$ 238. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,35 (s, 9H).

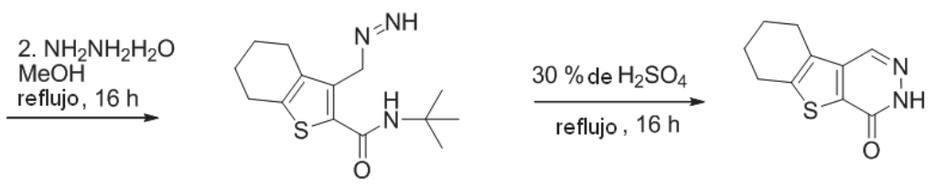
Ejemplo 191c N-*terc*-Butil-3-(diazenilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo-[b]tiofeno-2-carboxamida **191c**

Una solución de **191a** (100 g, 0,42 mol, 1,0 eq.) en THF (500 ml) se añadió lentamente a n-butillitio (672 ml, 2,5 M en THF, 1,68 mol, 4,0 eq.) a -78 °C con protección de argón. La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió N,N-dimetilformamida (306 g, 4,2 mol, 10,0 eq.) a la mezcla mientras la temperatura se mantenía a -78 °C.

Después de otras 2,0 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de metanol (500 ml) a -78 °C. Se agitó durante 0,50 h a temperatura ambiente para proporcionar **191b** *in situ*. A continuación se añadió hidrato de hidrazina acuoso al 80 % (131 g, 2,1 mol) y la mezcla se calentó a reflujo a 65 °C durante una noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo se filtró y el sólido de color amarillo resultante se lavó con agua. El sólido se secó al vacío para proporcionar **191c**, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ 280.

Ejemplo 191d 8-Tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-(9),2(7),3-trien-6-ona **191d**





Una mezcla de N-*terc*-butil-3-(diazenilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida **191c** (40 g, 144 mmol) en H_2SO_4 (al 30 % acuoso, 3 l) se calentó a reflujo a 105 °C durante 24 h. A continuación se filtró y el filtrado se extrajo con diclorometano (3 x 1 l). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **191d** en forma de un sólido de color blanco (9,0 g, 31 %). MS: $[M+H]^+$ 207. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 2,96-2,94 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 2H),1,96-1,94 (m, 4H).

Ejemplo 191e (*3S*)-3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **191e**

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el compuesto **101 g** y partiendo de (*3S*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 50 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol) se obtuvo **191e** en forma de un sólido de color amarillo (8,05 g, 50 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 323.

Ejemplo 191f (*3S*)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **191f**

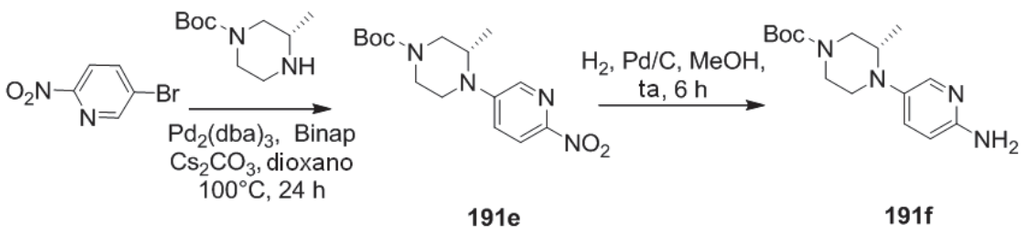
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el compuesto **101h** y partiendo de (*3S*)-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

191e (5,8 g, 18 mmol) se obtuvo **191f** en forma de un sólido de color pardo (4,9 g, 93 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 293.

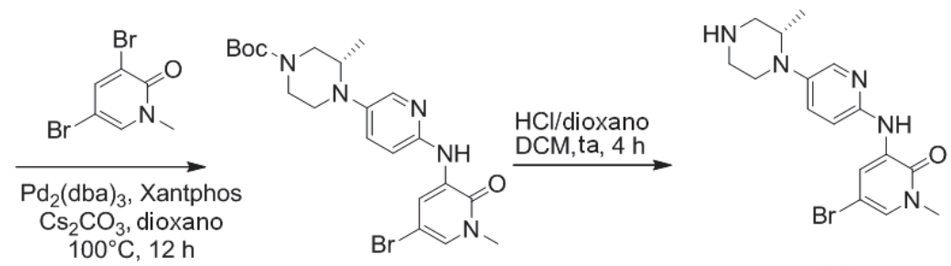
Ejemplo 191g (*3S*)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino) piridina-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **191g**

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el compuesto **101i** y partiendo de (*3S*)-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **191f** (4,0 g, 13,7 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g, 20,6 mmol) se obtuvo **191g** en forma de un sólido de color amarillo (5,4 g, 83 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 478.

Ejemplo 191h (*3S*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona **191h**



191e **191f**



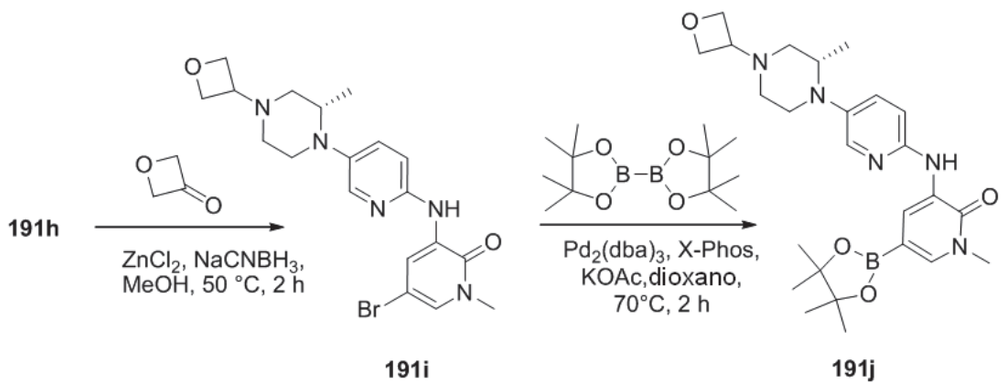
191g **191h**

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el compuesto **101j** y partiendo de (*3S*)-4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **191g** (3,1 g, 6,5 mmol) se obtuvo **191h** en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 94 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 378.

Ejemplo 191i (*S*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **191i**

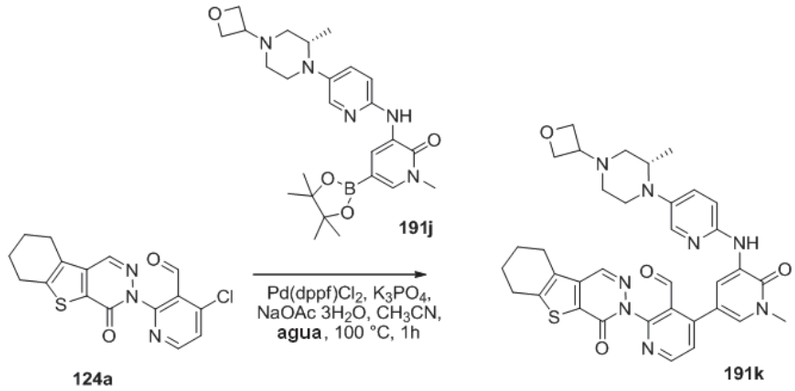
Una mezcla de (*S*)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **191h** (40,0 g, 106 mmol), oxetan-3-ona (11,4 g, 159 mmol), $NaBH_3CN$ (10,0 g, 159 mmol) y cloruro de cinc (21,3 g, 159 mmol) en metanol (700 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla se añadió a agua (100 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (200 ml × 3). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **191i** (35 g, 73 %). MS: $[M+H]^+$ 434.

Ejemplo 191j (*3S*)-1-Metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (*S*)-4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2- dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **191i** (1,0 g, 1,0 eq., 2,3 mmol), Pin_2B_2 (1,46 g, 2,50 eq., 5,75 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (105 mg, 0,05 eq., 0,125 mmol), X-Phos (93 mg, 0,1 eq., 0,23 mmol), acetato potásico (676 mg, 3,0 eq., 6,9 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (80 ml) para proporcionar **191j** en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 90 %). MS: $[M+H]^+$ 482.

Ejemplo 191k 4-[1-Metil-5-({5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diaza-triciclo[7.4.0.0^{2,7}]tri-deca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **191k**



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (168 mg, 0,35 mmol), 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (121 mg, 0,35 mmol), K_3PO_4 (148 mg, 0,70 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (13 mg, 0,0175 mmol), trihidrato de acetato sódico (95 mg, 0,70 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C con protección

de N_2 durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **191k** (118 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 665.

Ejemplo 191 5-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191**

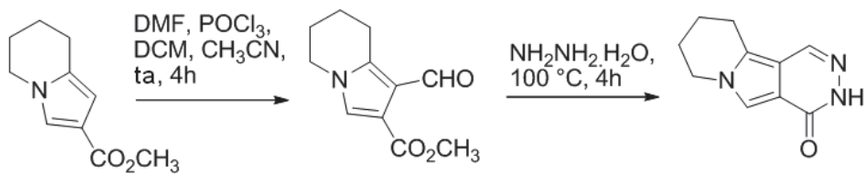
A una solución de 4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7.4.0.0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **191k** (118 mg, 0,18 mmol) en metanol/diclorometano (10/10 ml) se añadió $NaBH_4$ (21 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **191** (71 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 667. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48-8,46 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,86-4,85 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,99 (m, 1H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 3H), 2,87-2,86 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,21-2,20 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 4H), 0,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 192a 1-Formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **192a**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con dicloroetano anhidro (10 ml) y DMF anhidra (0,7 ml, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió oxicloruro de fósforo (0,7 ml, 7,3 mmol) durante un periodo de 2 min, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 °C y 10 °C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de 5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **112a** (1,0 g, 5,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 3

horas. Después de este tiempo, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo aceitoso se recogió con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **192a** en forma de un sólido de color blanco (406 mg, 33 %). MS: $(M+H)^+$ 208,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H).

Ejemplo 192b 7,8,9,10-Tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4(3H)-ona **192b**



112a **192a** **192b**

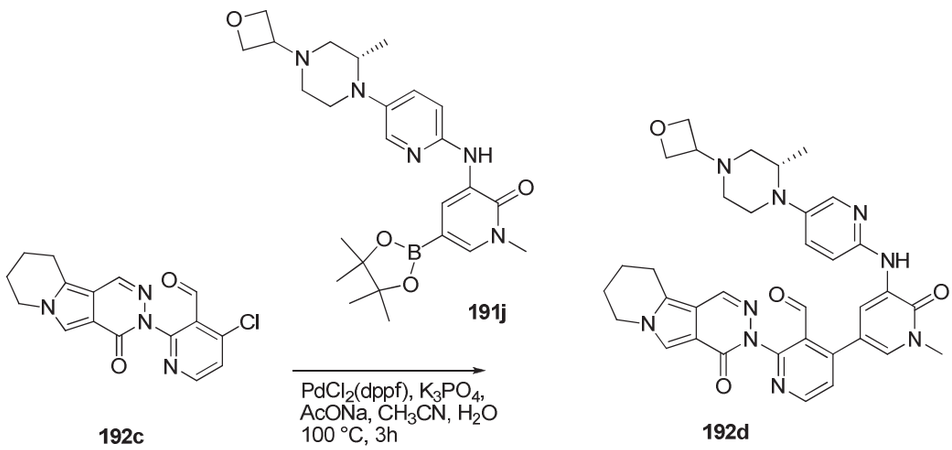
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se cargó con hidróxido de hidrazinio (20 ml), y 1-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **192a** (2,5 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar **192b** en forma de un sólido de color amarillo (1,9 g, 83 %). MS: $(M+H)^+$ 190,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 11,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 192c 4-Cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **192c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), carbonato potásico (1,5 g, 10,6 mmol), 7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4(3H)-ona **192b** (1,0 g, 5,3 mmol) y 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (3,5 g, 15,9 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron bromuro de cobre (I) (75,0 mg, 0,53 mmol) y sarcosina (47,0 mg, 0,53 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 12 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre cloruro de metileno (60 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 70 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para

proporcionar **192c** en forma de un sólido de color pardo (521 mg, 30 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 329,2.

Ejemplo 192d (*S*)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **192d**



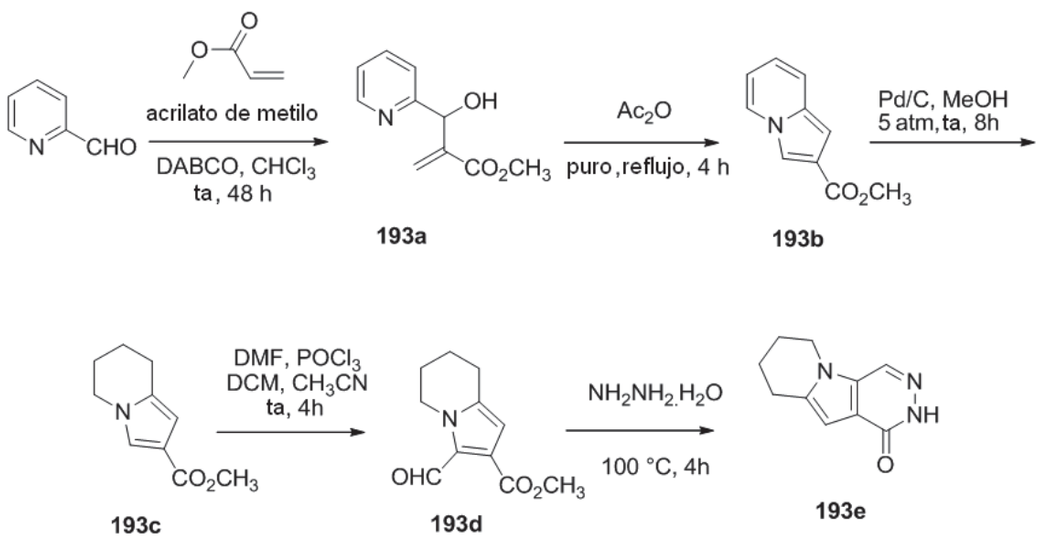
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **192c** (196 mg, 0,60 mmol), (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (290 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,2 mmol), K_3PO_4 (320 mg, 1,2 mmol), $PdCl_2$(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas con protección de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **192d** (173 mg, 44 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 648,4.

Ejemplo 192 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona **192**

A una solución de **192d** (160 mg, 0,25 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió $NaBH_4$ (28 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **192** (97 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 650,4. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H),

3,60 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 193a 2-(Hidroxi(piridin-2-il)metil)acrilato de metilo **193a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml se cargó con cloroformo (100 ml), picolinaldehído (10,7 g, 0,10 mol), acrilato de metilo (8,60 g, 0,10 mol) y 1,4-diaza-biciclo[2,2,2]octano (0,560 g, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de este tiempo la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **193a** en forma de un aceite amarillo oscuro (11,6 g, 60 %). MS-ESI: $(M+H)^+$ 194,2. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,74 (s, 3H).

Ejemplo 193b Indolizina-2-carboxilato de metilo **193b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con anhídrido acético (80 ml) y **193a** (6,68 g, 34,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de hielo (100 g) y bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml), y se agitó durante 1 h. La solución resultante se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 × 200 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) para proporcionar **193b** en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, 35 %). MS-ESI: $(M+H)^+$ 176,2. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86-7,84 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 193c 5,6,7,8-Tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **193c**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **193b** (2,0 g, 11,4 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 200 mg), y metanol (50 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó en 5 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **193c** en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 81 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 180,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H).

Ejemplo 193d 3-Formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **193d**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con dicloroetano anhidro (20 ml) y DMF anhidra (0,70 ml, 9,0 mmol). A la mezcla a 0 °C se añadió oxicloruro de fósforo (0,70 ml, 7,3 mmol) durante un periodo de 2 min, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 °C y 10 °C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de **193c** (1,0 g, 5,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo, se concentró a presión reducida. El residuo oleoso se recogió con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:5 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **193d** en forma de un sólido de color blanco (703 mg, 58 %). MS-ESI: $(M+H)^+$ 208,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,27 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,78 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

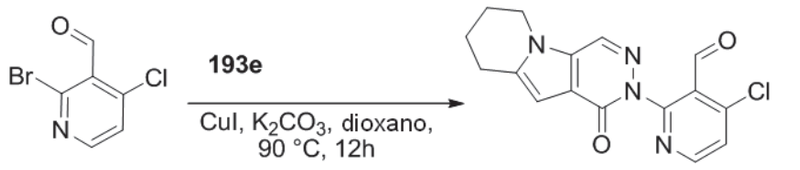
Ejemplo 193e 6,7,8,9-Tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1(2H)-ona **193e**

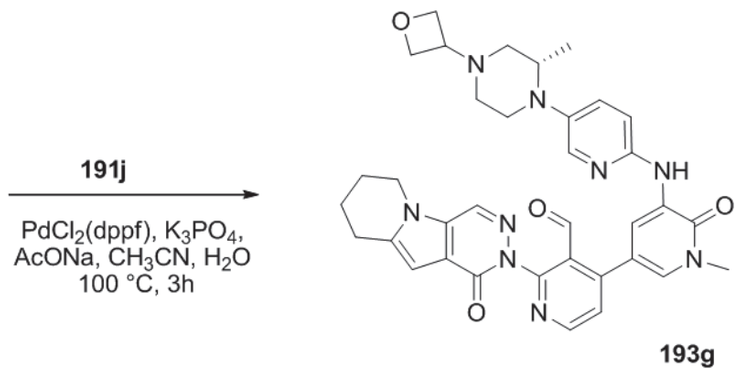
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **193d** (600 mg, 2,9 mmol) e hidrato de hidrazina (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar **193e** en forma de un sólido de color amarillo (413 mg, 75 %). MS-ESI: $(M+H)^+$ 190,1. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,16 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 193f 4-Cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **193f**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), **193e** (800 mg, 3,6 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (2,8 g, 12,6 mmol) y carbonato potásico (1,2 g, 8,4 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron yoduro de cobre (I) (800 mg, 4,2 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (1,0 g, 4,2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre cloruro de metileno (60 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **193f** en forma de un sólido de color pardo (513 mg, rendimiento 37 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 329,1.

Ejemplo 193g (*S*)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9 tetrahidro-piridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **193g**





Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **193f** (200 mg, 0,61 mmol), **191j** (293 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (98 mg, 1,2 mmol), K_3PO_4 (254 mg, 1,2 mmol), $PdCl_2$(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de

cloruro de metileno/metanol para proporcionar **193g** (206 mg, 53 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 648,3.

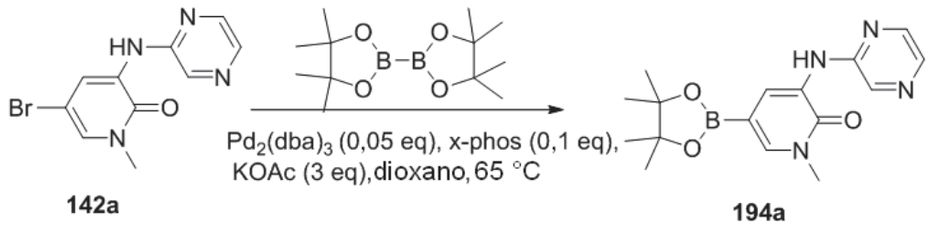
Ejemplo 193 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona **193**

A una solución de **193g** (180 mg, 0,28 mmol) en metanol (20 ml) se añadió $NaBH_4$ (32 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se inactivó con agua. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **193** (140 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS-ESI: $[M+H]^+$ 650,4. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,72 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,77 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 1H), 2,06-2,0 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

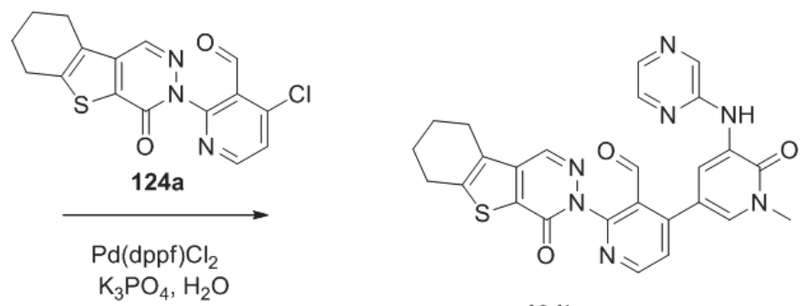
Ejemplo 194a 1-Metil-3-(pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **194a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **142a** (600 mg, 2,0 mmol), Pin_2B_2 (2,54 g, 10 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (100 mg, 0,10 mmol), X-phos (100 mg, 0,20 mmol), acetato potásico (600 mg, 6,0 mmol), y dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar **194a** en forma de un sólido de color amarillo (producto en bruto) (1,0 g, pureza por LCMS: 70 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 329,4.

Ejemplo 194b 4-{1-Metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **194b**



142a 194a

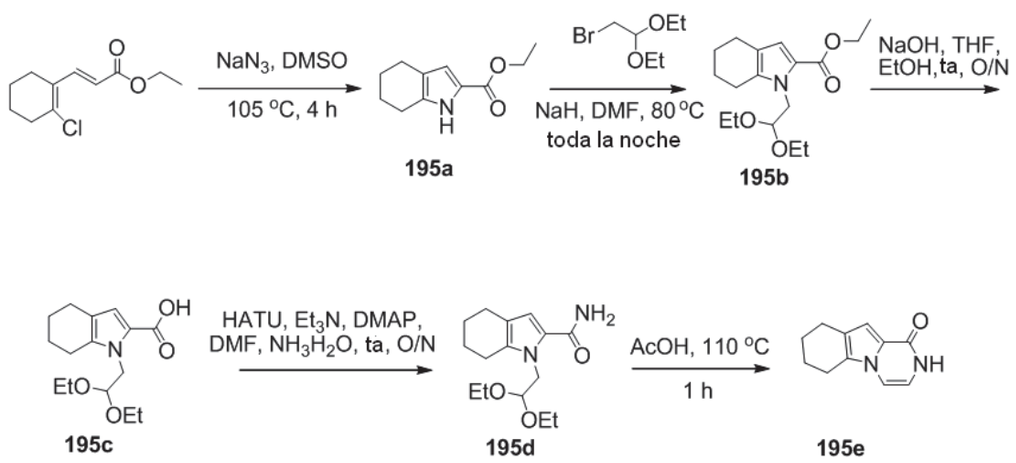


Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (345 mg, 1,0 mmol), **194a** (659 mg, 2,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (450 mg, 2,0 mmol), trihidrato de acetato sódico (300 mg, 2,0 mmol), agua (6 gotas) y, acetonitrilo (40 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **194b** (250 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 512,3.

Ejemplo 194 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **194**

Una mezcla de **194b** (200 mg, 0,4 mmol) y $NaBH_4$ (48 mg, 1,2 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **194** (60 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,2. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4,44-4,37 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 4H).

Ejemplo 195a 4,5,6,7-Tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **195a**



A una mezcla de 3-(2-clorociclohex-1-enil)acrilato de etilo (21,4 g, 100 mmol) en DMSO (100 ml) se añadió azida sódica (9,75 g, 150 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar **195a** (18,0 g, 93,3 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 194.

Ejemplo 195b 1-(2,2-Dietoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **195b**

A una suspensión de NaH (1,44 g, 60,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF)(30 ml) se añadió lentamente **195a** (5,80 g, 30,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, seguido de la adición de 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,9 g, 60,2 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 30 h y se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **195b** (4,7 g, 51 %). MS-ESI: $[M-EtOH+H]^+$ 264. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6,65 (s, 1H), 4,59 (t, J =5,0 Hz, 1H), 4,17-4,16 (m, 4H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,27-3,26 (m, 2H), 2,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 195c Ácido 1-(2,2-dietoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxílico **195c**

A una mezcla de **195b** (4,7 g, 15,2 mmol) en un disolvente mixto de etanol (20 ml), tetrahidrofurano (20 ml), y agua (30 ml) se añadió hidróxido sódico (3,0 g, 75,0 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante dos días y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y se neutralizó con solución acuosa diluida de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar **195c** (3,32 g, 78 %). MS-ESI: $[M-EtOH+H]^+$ 236.

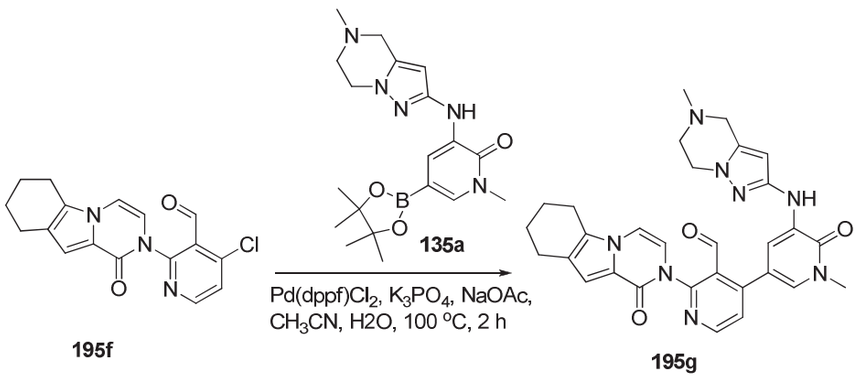
Ejemplo 195d 1-(2,2-Dietoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxamida **195d**

A una mezcla de **195c** (2,8 g, 10,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametiluronio (HATU) (5,7 g, 15,0 mmol), Et_3N (1,5 g, 15,0 mmol) y DMAP (128 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hidróxido de amonio saturado (30 ml) y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 2 h. A continuación se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (6:1 a 3:1) para proporcionar **195d** (2,7 g, 96 %). MS-ESI: $[M\text{-}EtOH+H]^+$ 235. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 7,35 (s a, 1H), 6,70 (s a, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,40 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,71 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,64 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H). Con

Ejemplo 195e 6,7,8,9-Tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **195e**

Una mezcla de **195d** (2,7 g, 9,6 mmol) y ácido acético (10 ml) se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución acuosa de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar **195e** en forma de un sólido de color amarillo (1,6 g, 88 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 189,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (t p, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,66 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,73-1,72 (m, 2H).

Ejemplo 195f 4-Cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **195f**



195f **195g**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído **103a** (503 mg, 2,28 mmol), **195e** (142 mg, 0,76 mmol), carbonato de cesio (490 mg, 1,5 mmol), CuI (143 mg, 0,76 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina

(127 mg, 0,52 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 10 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **195f** (160 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 328.

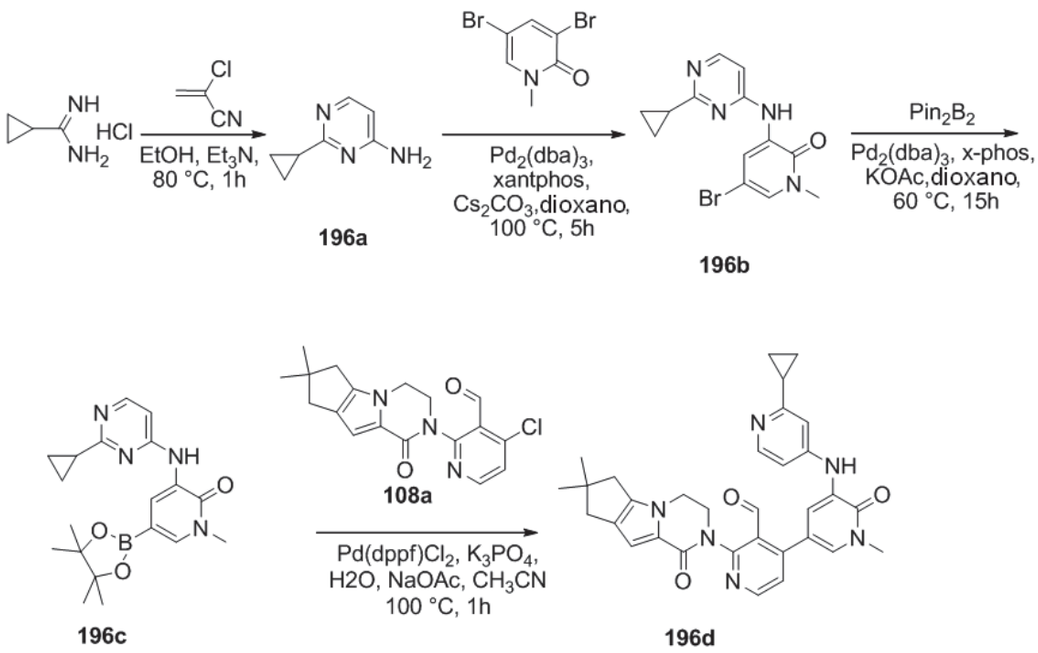
Ejemplo 195g 2-(3-(Formil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **195g**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **195f** (130 mg, 0,40 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (154 mg, 0,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (29 mg, 0,040 mmol), K_3PO_4 (170 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (66 mg, 0,80 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **195g** en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 54 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 551,2.

Ejemplo 195 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **195**

A una solución de **195g** (120 mg, 0,22 mmol) en metanol (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (25 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación se inactivó con agua (1,0 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **195** (70 mg, 58 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 553,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H).

Ejemplo 196a 2-Ciclopropilpirimidin-4-amina **196a**



Se disolvió clorhidrato de ciclopropilcarbamidina (1,0 g, 8,3 mmol) en etanol (25 ml) y trietilamina (1,26 g, 12,5 mmol), seguido de la adición de 2-cloroacrilonitrilo (870 mg, 10 mmol). La solución de color naranja amarillo resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por Combiflash en fase inversa para proporcionar **196a** (300 mg, 27 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 136

Ejemplo 196b 5-Bromo-3-(2-ciclopropilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **196b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **196a** (300 mg, 2,22 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (593 mg, 2,22 mmol) y carbonato de cesio (1,45 g, 4,44 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (127 mg, 0,22 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (100 mg, 0,11 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 50 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo (5 ml) para proporcionar **196b** (420 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 321.

Ejemplo 196c 3-(2-Ciclopropilpirimidin-4-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **196c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador se cargó con **196b** (380 mg, 1,2 mmol), Pin_2B_2 (1,5 g, 5,9 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0,060 mmol), X-phos (57 mg, 0,060 mmol), acetato potásico

(350 mg, 3,6 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 60 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar **196c** (410 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 369.

Ejemplo 196d 4-{5-[(2-Ciclopropilpiridin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **196d**

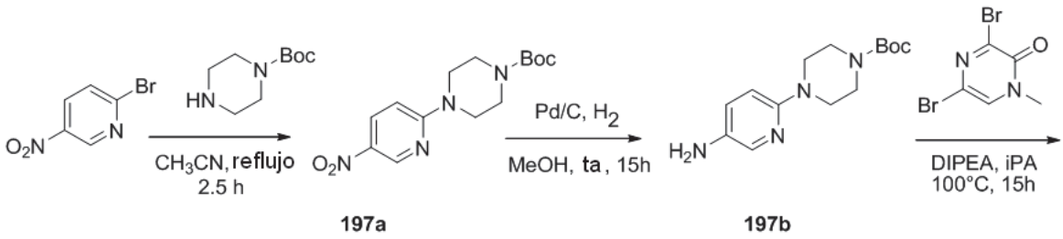
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **196c** (258 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (240 mg, 0,70 mmol), K_3PO_4 (297 mg, 1,4 mmol), acetato sódico (190 mg, 1,4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (29 mg, 0,035 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1 h. El análisis de la reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **196d** (220 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 549.

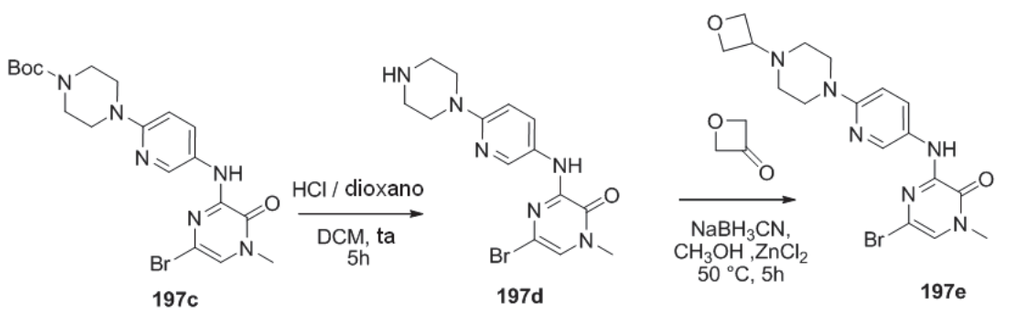
Ejemplo 196 3-[4-[5-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **196**

A una solución de **196d** (200 mg, 0,36 mmol) en metanol/diclorometano(5/5 ml) se añadió $NaBH_4$ (42 mg, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua (10 ml) al residuo. A continuación se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **196** (135 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 551. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,31 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,17

(d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,16-1,13 (m, 1H), 1,06-0,95 (m, 3H).

Ejemplo 197a 4-(5-Nitropiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **197a**





Una mezcla de 2-bromo-5-nitropiridina (5,0 g, 24,6 mmol), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,8 g, 74,2 mmol), acetonitrilo (150 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 h. Después de que se completara la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar **197a** en forma de un sólido de color amarillo (4,1 g, 54 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 309.

Ejemplo 197b 4-(5-Aminopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **197b**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **197a** (4,0 g, 13,0 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (10 % húmedo, 500 mg), y metanol (130 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **197b** (3,3 g, 91 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 279.

Ejemplo 197c 4-(5-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilamino)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **197c**

Una mezcla de **197b** (500 mg, 1,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (530 mg, 2,0 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,5 ml, 0,90 mmol) y propan-2-ol (20 ml) se agitó a 100 °C durante 15 h. Después de que se completara la reacción, el

disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar **197c** en forma de un sólido de color pardo (375 mg, 45 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 465.

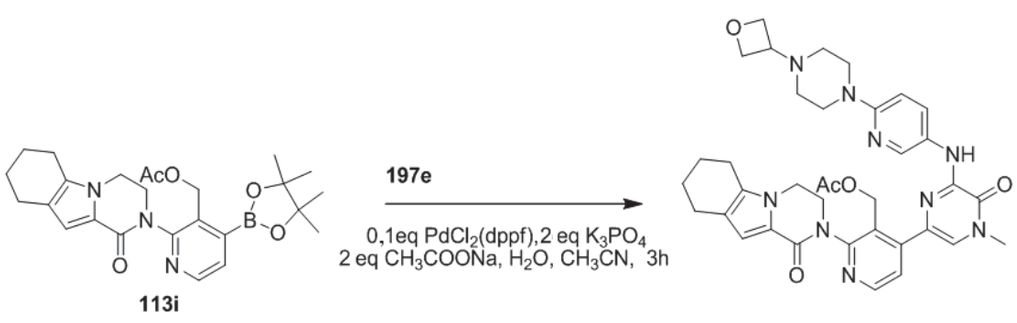
Ejemplo 197d 5-Bromo-1-metil-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-pirazin-2(1H)-ona **197d**

A una solución de **197c** (500 mg, 1,08 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió HCl/dioxano 4,0 M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar **197d** (358 mg, 91 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 365.

Ejemplo 197e 5-Bromo-1-metil-3-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **197e**

Una mezcla de **197d** (0,75 g, 2,1 mmol), oxetan-3-ona (0,24 ml, 4,2 mmol), $NaBH_3CN$ (0,32 g, 5,1 mmol) y cloruro de cinc/éter dietílico (5,1 ml, 5,1 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **197e** (550 mg, 64 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 421.

Ejemplo 197f Acetato de (4-(4-metil-6-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **197f**

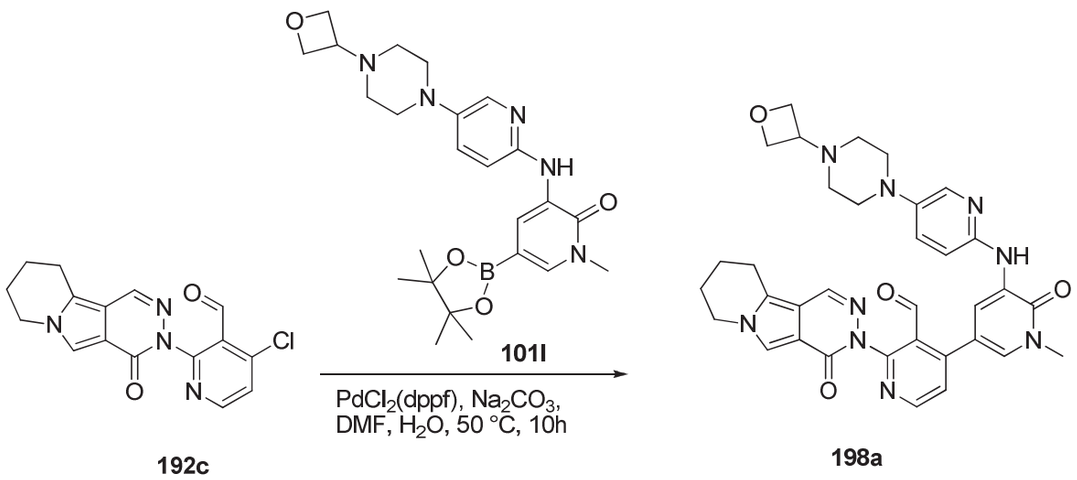


Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **197e** (200 mg, 0,48 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (364 mg, 0,95 mmol), $PdCl_2$(dppf) (40 mg, 0,049 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (250 mg, 0,95 mmol), acetato sódico (80 mg, 0,95 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **197f** en forma de un sólido de color rojo (230 mg, 70 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 680.

Ejemplo 197 2-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **197**

Una mezcla de **197f** (200 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de litio (70 mg, 3,0 mmol) en THF (9 ml), *i*-propanol (6 ml), y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **197** (59 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 638. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1 H), 8,70 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,14-8,11 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,93 (t, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,60-4,54 (m, 3 H), 4,48-4,42 (m, 3 H), 4,26-4,08 (m, 3 H), 3,86 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,44-3,40 (m, solapado, 5 H), 2,66-2,53 (m, 2 H), 2,46-2,47 (m, 2 H), 2,35-2,33 (m, 4 H), 1,80-1,68 (m, 4 H).

Ejemplo 198a 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **198a**



192c **198a**

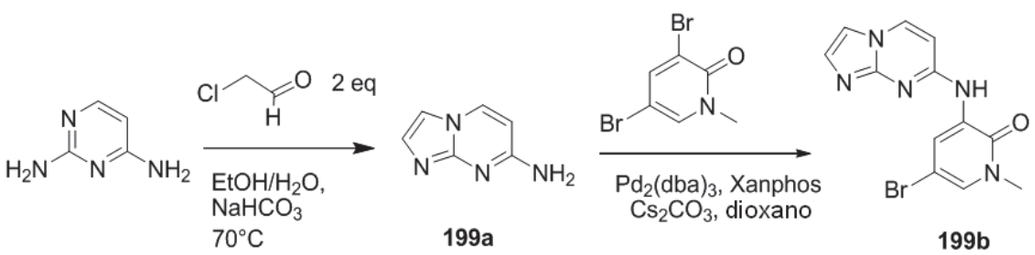
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **192c** (118 mg, 0,36 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l** (171 mg, 0,36 mmol), Na_2CO_3 (78 mg, 0,72 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 0,036 mmol), DMF (10 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 50 °C durante 10 horas con protección de N_2. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1

de diclorometano/metanol para proporcionar **198a** (93 mg, 40 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 634,3.

Ejemplo 198 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona **198**

A una solución de **198a** (80 mg, 0,13 mmol) en metanol (4 ml) se añadió $NaBH_4$ (14 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **198** (38 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS-ESI: $[M+H]^+$ 636,4. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,55 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,33-4,31 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 6H), 2,39-2,37 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 199a Imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina **199a**



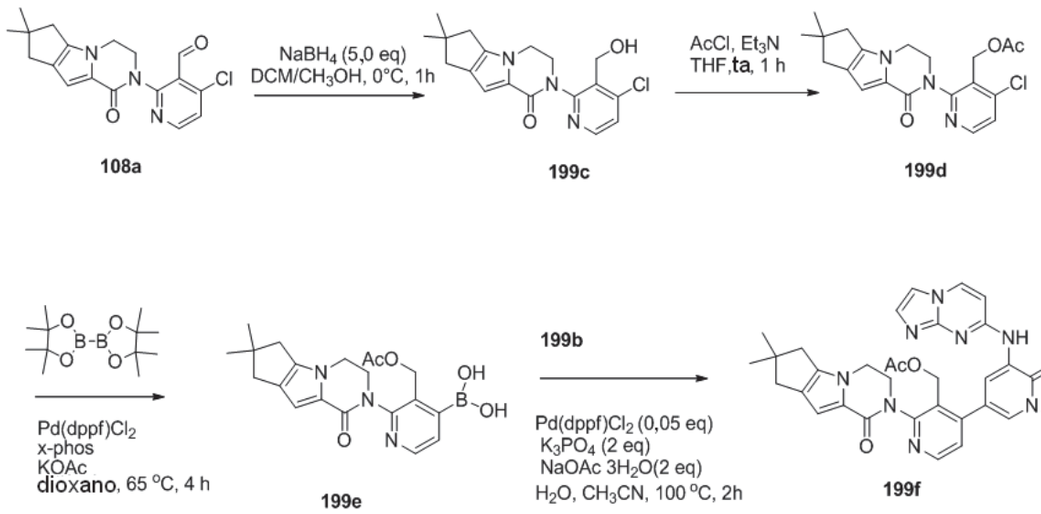
A una solución de pirimidina-2,4-diamina (3,0 g, 0,027 mol) en etanol (90 ml) y $NaHCO_3$ acuoso (2 M, 20 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (4,3 g, 0,055 mol). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. TLC mostró que desapareció el material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:5 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **199a** en forma de un sólido de color blanco (2,2 g, 60 %). MS: $[M+H]^+$ 135,1.

Ejemplo 199b 5-Bromo-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **199b**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **199a** (2,2 g, 16,4 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (8,77 g, 32,8 mmol), Pd_2dba_3 (1,5 g, 1,64 mmol), Xantphos (1,88 g, 3,28 mmol), Cs_2CO_3 (10,7 g. 32,8 mmol) y 1,4-dioxano (150 ml). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con N_2. A continuación se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se retiró por filtración y el sólido se lavó con metanol (60 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **199b** en forma de un sólido de color verde claro (1,63 g, 31 %). MS: $[M+H]^+$ 320,1.

Ejemplo 199c 10-[4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo [6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **199c**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (9,0 g, 26,1 mmol, 1,0 eq.), metanol (50 ml), diclorometano (30 ml), y $NaBH_4$ (5,95 g, 156,6 mmol, 5,0 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la reacción se interrumpió con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **199c** en forma de un sólido de color blanco (7,0 g, 77 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 345,9.

Ejemplo 199d Acetato de (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **199d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **199c** (7,0 g, 20,2 mmol, 1,0 eq.), trietilamina (4,08 g, 40,4 mmol, 2,0 eq.), y THF (50 ml). A la mezcla se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (2,36 g, 30,3 mmol, 1,5 eq.) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de que se completara la reacción, se interrumpió con agua enfriada con hielo y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con 1:8 de acetato de etilo/petróleo para proporcionar **199d** en forma de un sólido de color blanco (5,9 g, 76 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 388,3.

Ejemplo 199e Ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}] dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **199d** (4,5 g, 1,0 eq., 11,6 mmol), Pin_2B_2 (7,38 g, 2,5 eq., 29,0 mmol), $PdCl_2$(dppf) (473 mg, 0,05 eq., 0,58 mmol), x-phos (470 mg, 0,1 eq., 1,16 mmol), acetato potásico (3,41 g, 3,0 eq., 34,8 mmol), y dioxano (100 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **199e** en bruto en forma de un líquido de color pardo-rojo (4,0 g, pureza: 65 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 398,3.

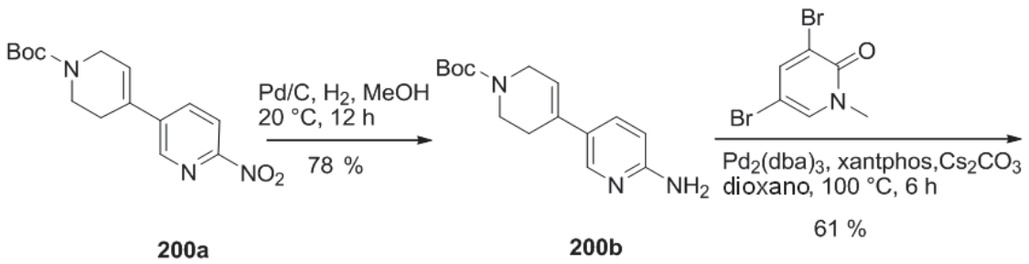
Ejemplo 199f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-({imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3- il)metilo **199f**

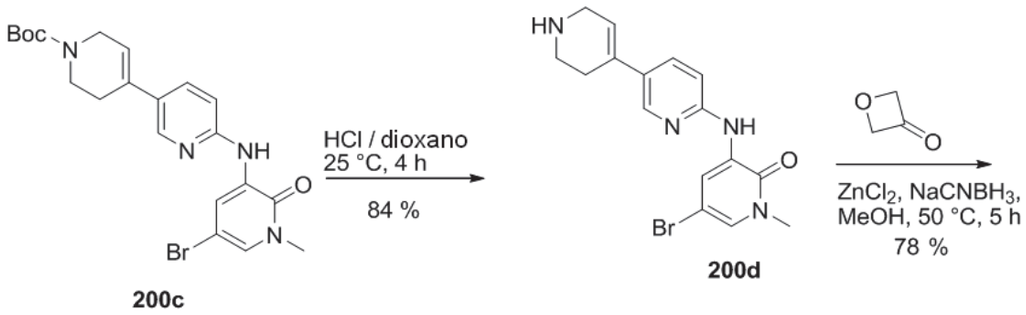
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **199b** (500 mg, 1,5 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1200 mg, 3,0 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (65 mg, 0,075 mmol), K_3PO_4 (650 mg, 3,0 mmol), trihidrato de acetato sódico (420 mg, 3,0 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (20 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **199f** (240 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo-pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 593,4.

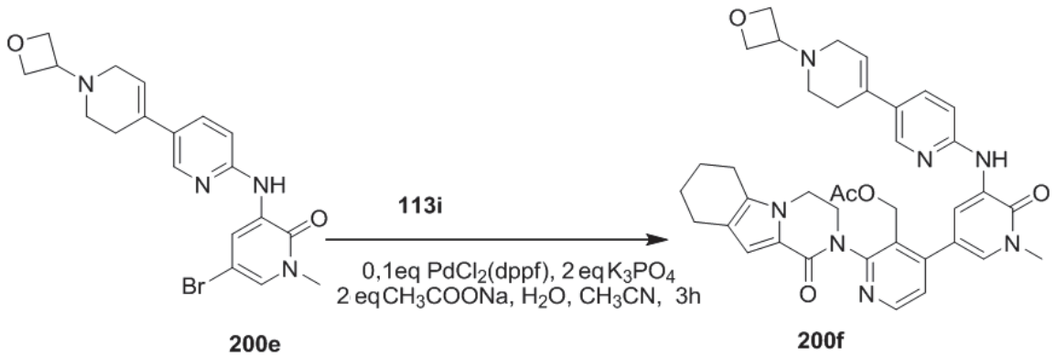
Ejemplo 199 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **199**

Una mezcla de **199f** (180 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de litio (130 mg, 3,0 mmol) en *i*-propanol/THF (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **199** (40 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 551,3. RMN ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 9,09 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,67-4,50 (m, 2H), 4,32-4,18 (m, 3H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 200a 4-(6-Nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **200a**







Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 9,7 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 9,7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (792 mg, 0,97 mmol), $K_3PO_4.3H_2O$ (5,2 g, 19,4 mmol) y acetato sódico (1,59 g, 19,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y agua (5 ml) se evacuó y a continuación se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:5 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **200a** en forma de un sólido de color amarillo (2,2 g, 74 %).

Ejemplo 200b 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **200b**

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **200a** (2,5 g, 8,2 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 300 mg), y metanol (80 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 12 h. A continuación se

evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **200b** (1,8 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 278,1.

Ejemplo 200c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **200c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó **200b** (2,0 g, 7,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol), carbonato de cesio (4,7 g, 14,4 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 min, se añadieron Xantphos (418 mg, 0,72 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (661 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (120 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **200c** (2,0 g, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 463,2.

Ejemplo 200d 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **200d**

Una mezcla de **200c** (1,0 g, 2,3 mmol) y HCl 4 M/dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con hidróxido sódico acuoso y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida para proporcionar **200d** (650 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 363,0.

Ejemplo 200e 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **200e**

Una mezcla de **200d** (500 mg, 1,4 mmol), oxetan-3-ona (298 mg, 4,2 mmol), $NaBH_3CN$ (261 mg, 4,2 mmol) y 1 mol/l de cloruro de cinc en etoxietano (4 ml, 4,2 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió agua (20 ml) a la reacción y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de cloruro de

metileno/metanol para proporcionar **200e** (450 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 419,1.

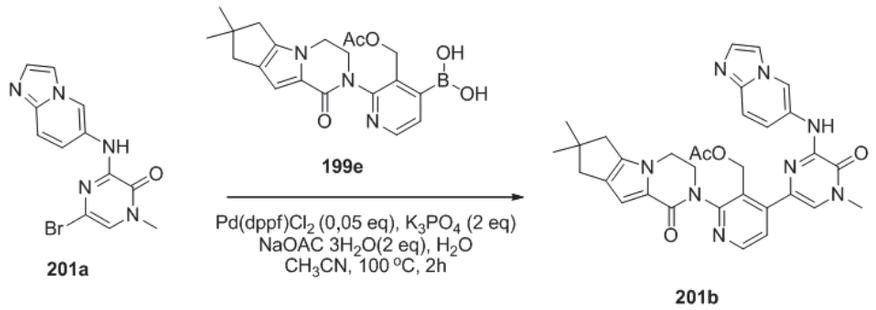
Ejemplo 200f Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **200f**

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **200e** (300 mg, 0,72 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (414 mg, 1,08 mmol), $PdCl_2$(dppf) (57 mg, 0,070 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (560 mg, 2,16 mmol), acetato sódico (177 mg, 2,16 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **200f** en forma de un sólido de color rojo (324 mg, 68 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 676,2.

Ejemplo 200 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **200**

Una mezcla de **200f** (260 mg, 0,39 mmol) e hidróxido de litio (92,4 mg, 3,85 mmol) en THF (9 ml), isopropanol (6 ml), y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se extrajo, se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **200** (53,1 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 634,2. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,73-7,71 (m, 1 H), 7,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,57 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 4,38-4,49 (m, 4 H), 4,08-4,26 (m, 3 H), 3,86 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,54-3,45 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 2,68-2,54 (m, 2 H), 2,48-2,46 (m, solapado, 6 H),1,83-1,75 (m, 2 H), 1,73-1,65 (m, 2 H).

Ejemplo 201a 5-Bromo-3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-7-ilamino)-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona **201a**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con imidazo[1,2-*a*]piridin-7-amina (665 mg, 5,0 mmol), Cs_2CO_3 (3,26 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona (1,86 g, 7,0 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (458 mg, 0,50 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró que quedaba una pequeña cantidad de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con diclorometano (60 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (60/1 a 30/1) para proporcionar **201a** (700 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 320.

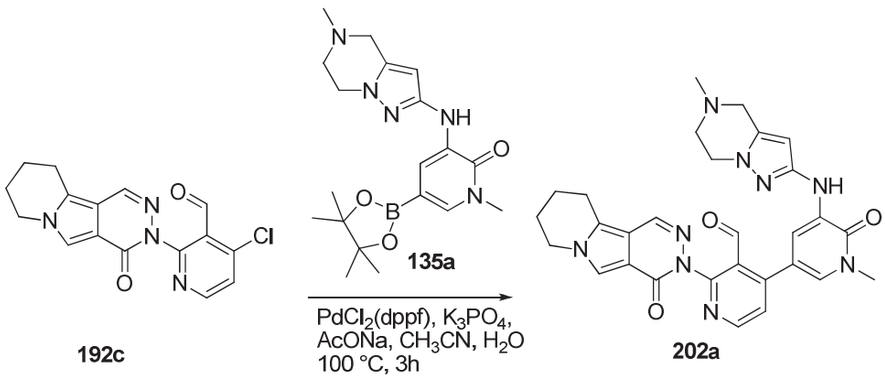
Ejemplo 201b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[6-({imidazo[1,2-a]piridin-6-il}amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il]piridin-3-il)metilo **201b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **201a** (64 mg, 0,20 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (160 mg, 0,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg, 0,012 mmol), K_3PO_4 (100 mg, 0,39 mmol), $NaOAc \cdot 3H_2O$ (60 mg, 0,44 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **201b** (40 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 593,2.

Ejemplo 201 3-[3-(Hidroximetil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **201**

Una mezcla de **201b** (40 mg, 0,067 mmol) e hidróxido de litio (25 mg, 0,60 mmol) en *i*-propanol/THF (3:2, 5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **201** (10 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 551,3. RMN ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 9,58 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,60-2,53 (m, 4H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 202a 4-(1-Metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **202a**

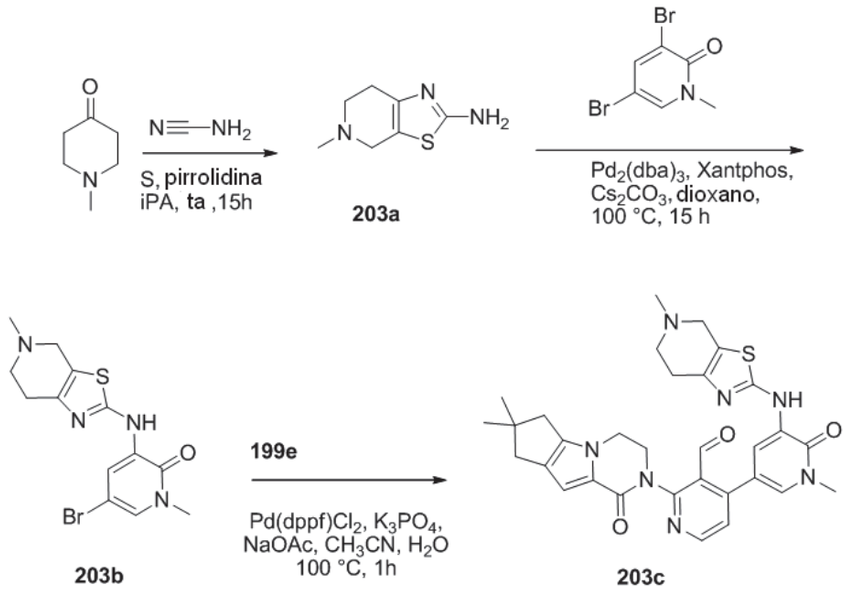


Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldehído **192c** (200 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (230 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,2 mmol), K_3PO_4 (320 mg, 1,2 mmol), $PdCl_2$(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 3 horas con protección de N_2. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **202a** (205 mg, 62 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 552,3.

Ejemplo 202 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona **202**

A una solución de **202a** (180 mg, 0,33 mmol) en metanol (25 ml) se añadió $NaBH_4$ (37 mg, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se inactivó con agua. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **202** (120 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 554,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,65 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 203a 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-amina **203a**



Una solución de 1-metil-4-piperidona (11,3 g, 100 mmol) en 2-propanol (80 ml) se calentó a 50 °C. A la solución se añadieron secuencialmente una solución de cianamida (4,2 g, 100 mmol) en 2-propanol (25 ml) y azufre en polvo (3,2 g, 100 mmol). Después de añadir una cantidad catalítica de pirrolidina (1,3 ml), la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se enfrió a continuación a o por debajo de 10 °C en un baño de hielo-agua y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con 2-propanol (20 ml). Los cristales húmedos se secaron al vacío para proporcionar **203a** (10 g, 59 %). MS: $[M+H]^+$ 170. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6,70 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,61 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 203b 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **203b**

Siguiendo los procedimientos que se han descrito para **191g** y partiendo de **203a** (4,0 g, 23,5 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 17,8 mmol) se obtuvo **203b** en forma de un sólido de color amarillo (2,8 g, 44 %). MS: $[M+H]^+$ 357.

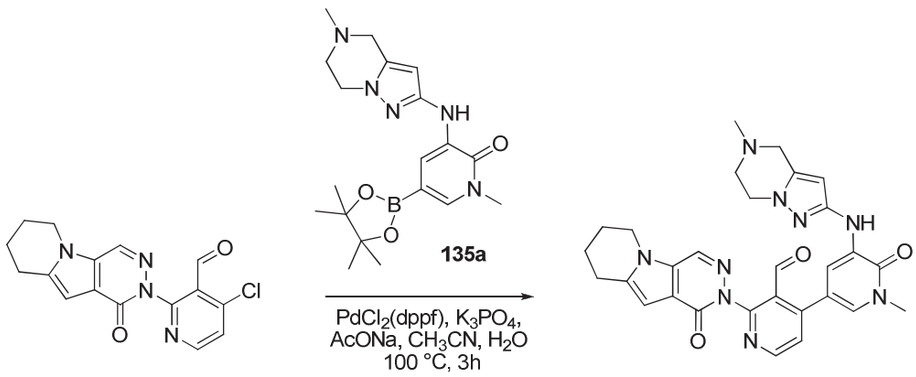
Ejemplo 203c 10-[3-(Acetoximetil)-4-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **203c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **203b** (178 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II) (21 mg, 0,025 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **203c** (135 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 584.

Ejemplo 203 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **203**

A una solución de **203c** (140 g, 0,22 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (5/2/2 ml) se añadió LiOH (54 mg, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **203** (85 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 586. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,84-2,81 (m, 4H), 2,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 204a 4-(1-Metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **204a**



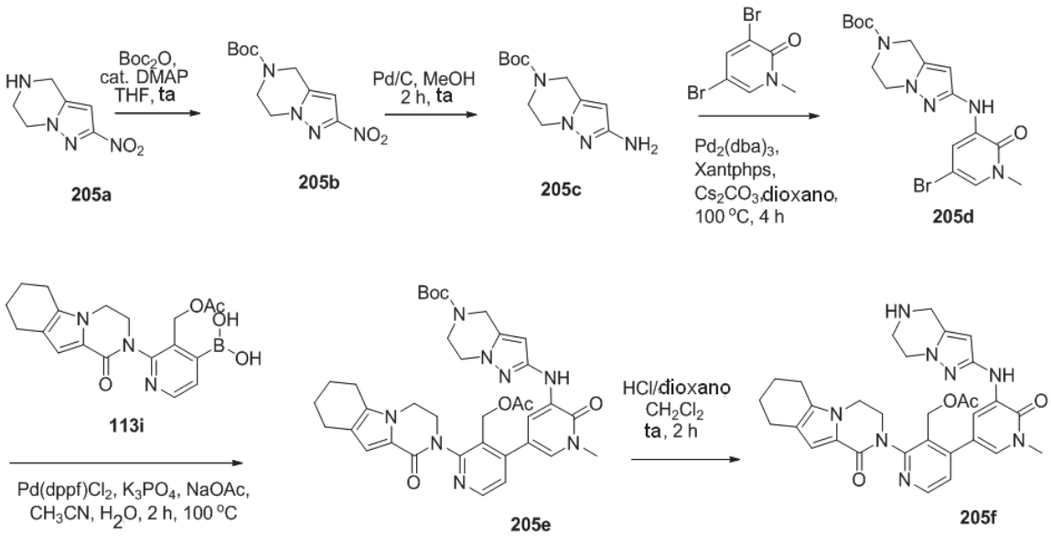
193f **204a**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **193f** (200 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (230 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,2 mmol), K_3PO_4 (320 mg, 1,2 mmol), $PdCl_2$(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrilo (25 ml), y agua (1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **204a** (185 mg, 55 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 552,3.

Ejemplo 204 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona **204**

A una solución de **204a** (160 mg, 0,29 mmol) en metanol (20 ml) se añadió $NaBH_4$ (33,0 mg, 0,87 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se inactivó con agua. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **204** (120 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 554,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,27-4,25 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H).

Ejemplo 205a 2-Nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **205a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **125c** (3,0 g, 9,64 mmol) en THF (35 ml) y amoniaco acuoso (135 ml, 25-28 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h en atmósfera de nitrógeno. A continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con carbonato potásico al 10 % (2 × 100 ml) y salmuera (200 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **205a** en forma de un sólido de color amarillo (1,23 g, 76 %). MS: $[M+H]^+$ 169.

Ejemplo 205b 2-Nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo **205b**

A una solución de **205a** (504 mg, 3,0 mmol) en THF (20 ml) se añadió $(Boc)_2O$ (785 mg, 3,60 mmol) y DMAP (74 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **205b** en forma de un sólido de color blanco (750 mg, 80 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 269,3.

Ejemplo 205c 2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo **205c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **205b** (0,75 g, 2,80 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 280 mg), y metanol (30 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **205c** (524 mg, 79 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 239,1.

Ejemplo 205d 2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo **205d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **205c** (524 mg, 2,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (201 mg, 0,22 mmol), Xantphos (254 mg, 0,44 mmol), carbonato de cesio (1434 mg, 4,4 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **205d** (600 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 424,2.

Ejemplo 205e 2-(5-(3-(Acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo **205e**

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **205d** (213 mg, 0,50 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (192 mg, 0,50 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0,050 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se

filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **205e** (280 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 683,3.

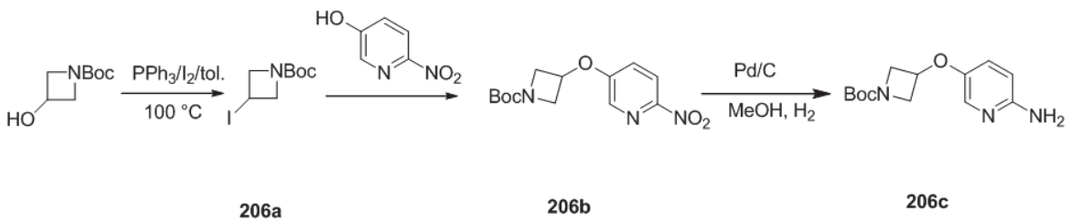
Ejemplo 205f Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **205f**

Una mezcla de **205e** (280 mg, 0,41 mmol), HCl/dioxano 4,0 M (4 ml), y diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar **205f** en forma de un sólido de color amarillo (165 mg, 66 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 583,3.

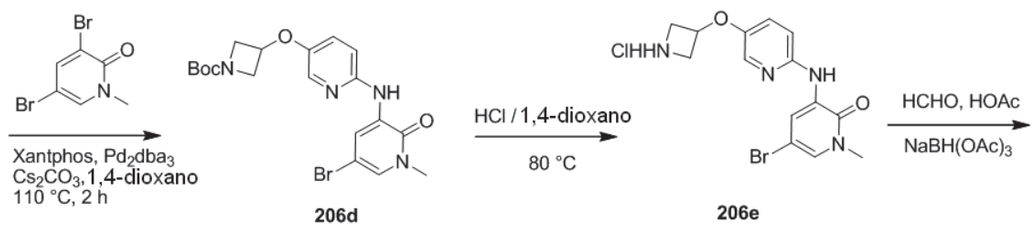
Ejemplo 205 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **205**

Una mezcla de **205f** (165 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de litio (67 mg, 2,80 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **205** (70 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 541,2. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,16-3,99 (m, 6H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,30 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 3H).

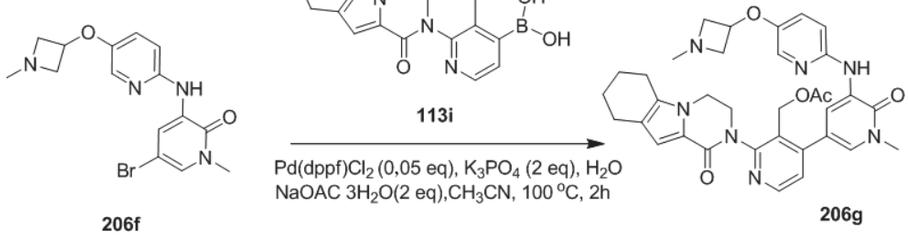
Ejemplo 206a 3-Yodoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **206a**



206a **206b** **206c**



206d **206e**



206f **206g**

Una solución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, 0,020 mol) en tolueno (200 ml) se trató con imidazol (4,08 g, 0,060 mol), trifenilfosfina (0,60 g, 0,040 mol), y yodo (7,62 g, 0,030 mol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$ (30 ml). El exceso de trifenilfosfina se destruyó mediante la adición de yodo hasta que persistió la coloración de yodo en la fase orgánica. La mezcla se lavó con solución al 5 % de Na_2SO_3, se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar **206a** (5,31 g, 93 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 284.

Ejemplo 206b 3-(6-Nitropiridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **206b**

Una mezcla de **206a** (2,24 g, 7,9 mmol), 6-nitropiridin-3-ol (1,0 g, 7,2 mmol), y Cs_2CO_3 (2,6 g, 7,9 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 125 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por Combiflash en fase inversa para proporcionar **206b** (1,25 g, 59 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 296.

Ejemplo 206c 3-(6-Aminopiridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **206c**

Un frasco de hidrogenación de Parr de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **206b** (1,07 g, 3,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 0,30 g), y metanol (60 ml). El frasco se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 25 psi (172 kPa), y se agitó durante 2 h en un aparato de hidrogenación de Parr. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **206c** (0,95 g, 99 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 266.

Ejemplo 206d 3-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **206d**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **206c** (950 mg, 3,6 mmol), Xantphos (125 mg, 0,29 mmol), Pd_2dba_3 (260 mg, 0,29 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,03 g, 3,9 mmol), Cs_2CO_3 (1,8 g, 7,2 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. A continuación se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se retiró por filtración y se lavó con metanol (100 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por Combiflash en fase inversa para proporcionar **206d** (1,46 g, 90 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 451.

Ejemplo 206e Clorhidrato de 3-(5-(azetidin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **206e**

Una mezcla de **206d** (1,46 g, 3,2 mmol) y HCl/1,4-dioxano (3,2 ml, 4 M, 12,8 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar **206e** (1,24 g, 99 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 351.

Ejemplo 206f 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona **206f**

Una mezcla de **206e** (1,24 g, 3,2 mmol), solución acuosa al 37 % de formaldehído (15 ml,), ácido acético (1 ml), y $NaBH(OAc)_3$ (1,36 g, 6,4 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El extracto combinado se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash en fase inversa para proporcionar **206f** (940 mg, 80 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 365.

Ejemplo 206g Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **206g**

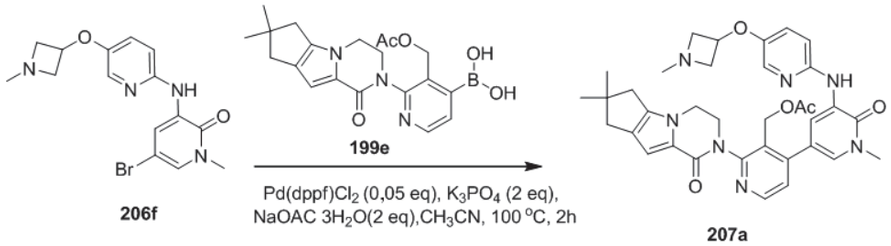
Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **206f** (108 mg, 0,30 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (115 mg, 0,30 mmol),

$Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0,015 mmol), K_3PO_4 (135 mg, 0,60 mmol), trihidrato de acetato sódico (90 mg, 0,60 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **206g** (90 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 624,2.

Ejemplo 206 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **206**

Una mezcla de **206g** (93,6 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (65 mg, 1,5 mmol) en THF/*i*-propanol (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **206** (35 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 582,3. RMN ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,81-6,80 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,77 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 207a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(1-metilazetidin-3-il)oxi]piridin-2-il}amino)-6-oxopiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **207a**



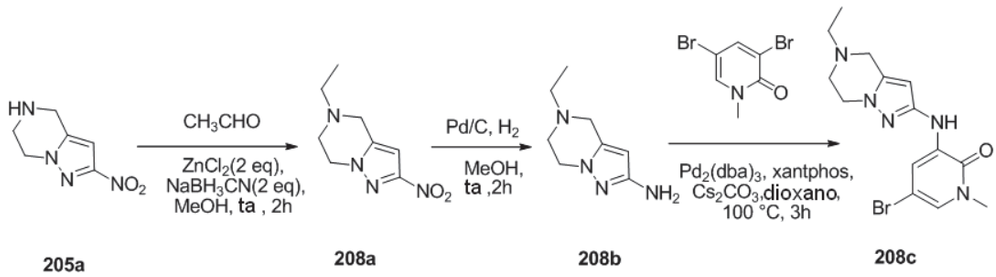
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **206f** (108 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diaza-triciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0,02 mmol), K_3PO_4 (180 mg, 0,80 mmol), trihidrato de acetato sódico (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El

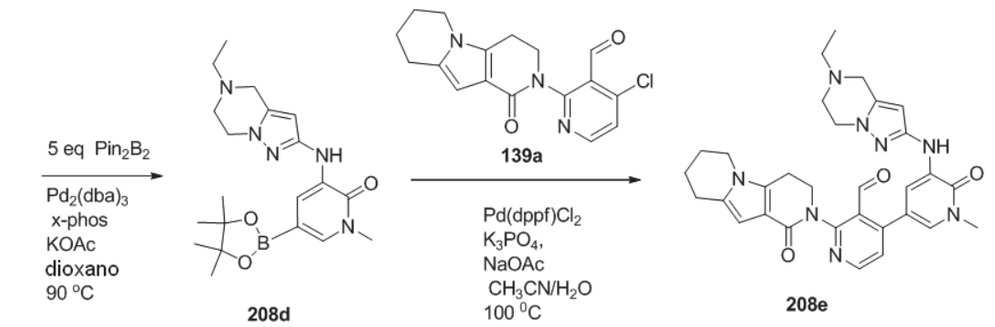
filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **207a** (100 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo pardo. LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 638,4.

Ejemplo 207 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **207**

Una mezcla de **207a** (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (65 mg, 1,5 mmol) en THF/*i*-propanol(5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **207** (30 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 596,3. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 2H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17-3,16 (m, 2H), 2,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 208a 5-Etil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **208a**





Un matraz de fondo redondo de boca única de 150 ml equipado con un agitador magnético se cargó con metanol (60 ml), 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **205a** (1,5 g, 8,9 mmol), $ZnCl_2$ (2,43 g, 17,8 mmol), acetaldehído (784 mg, 17,8 mmol), y $NaBH_3CN$ (1,12 g, 17,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **208a** (1,4 g, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 197.

Ejemplo 208b 5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **208b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **208a** (1,4 g, 7,1 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 208 mg), metanol (30 ml), y gas hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **208b** (1,0 g, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 167.

Ejemplo 208c 5-Bromo-3-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **208c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **208b** (1,0 g, 6,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,6 g, 6,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (274 mg, 0,30 mmol), Xantphos (347 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (3,9 g, 12,0 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **208c** (630 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 352.

Ejemplo 208d 3-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **208d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (20 ml), **208c** (350 mg, 0,99 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,31 g, 4,99 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45 mg, 0,050 mmol), X-phos (58 mg, 0,10 mmol) y acetato potásico (291 mg, 2,97 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 90 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar **208d** (120 mg, 30 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 400,2.

Ejemplo 208e 4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidro-pirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **208e**

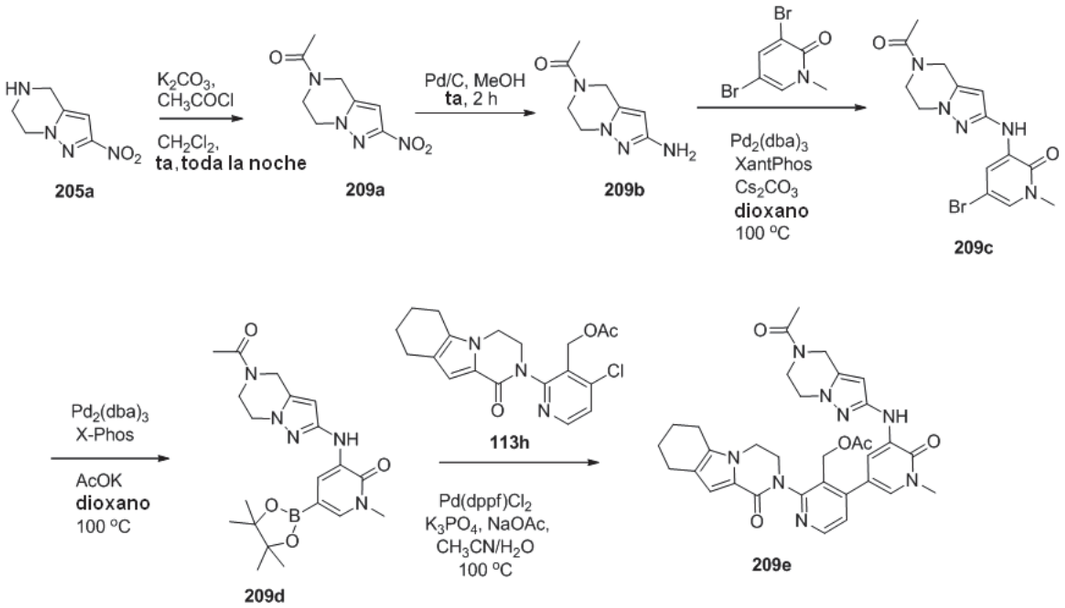
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **208d** (120 mg, 0,30 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido-[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a**

(99 mg, 0,30 mmol), $PdCl_2$(dppf) (13 mg, 0,015 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **208e** (95 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 567,2.

Ejemplo 208 2-[4-[5-[(5-Etil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **208**

A una mezcla de **208e** (95 mg, 0,16 mmol) a 0 °C en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (19 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó con agua (2,0 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **208** (8 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 569,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,93-4,96 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,42-4,26 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,94-3,81 (m, 3H), 3,69-3,68 (m, solapado, 5H), 3,06-2,90 (m, 4H), 2,81 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 2,66 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 209a 1-(2-Nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona **209a**



A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **205a** (672 mg, 4,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de acetilo (936 mg, 12,0 mmol) y K_2CO_3 (1104 mg, 8,0 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **209a** en forma de un sólido de color blanco (500 mg, 60 %). MS: $[M+H]^+$ 211,2.

Ejemplo 209b 1-(2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona **209b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **209a** (492 mg, 2,34 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 234 mg), y metanol (20 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **209b** (380 mg, 80 %). MS: $[M+H]^+$ 181,1.

Ejemplo 209c 3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (481 mg, 1,8 mmol), **209b** (270 mg, 1,5 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), $Pd_2(dba)_3$ (137 mg, 0,15 mmol), Xantphos (173 mg, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (978 mg, 3,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **209c** (540 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 368,0.

Ejemplo 209d 3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **209c** (365 mg, 1,0 mmol), Pin_2B_2 (1,26 g, 5,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (91 mg, 0,10 mmol), X-phos (92 mg, 0,20 mmol), AcOK (294 mg, 3,0 mmol), y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **209d** en forma de un sólido de color pardo (330 mg, 80 %). MS: $[M+H]^+$ 414,2.

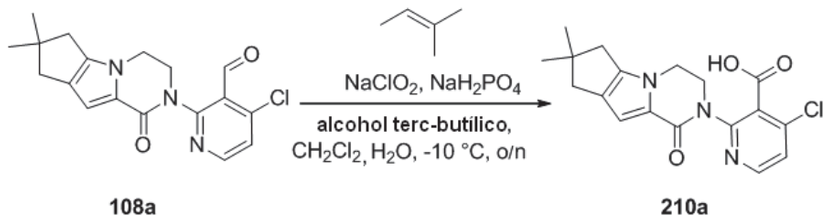
Ejemplo 209e Acetato de (4-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **209e**

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **209d** (185 mg, 0,50 mmol), acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metilo **113h** (192 mg, 0,50 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0,050 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **209e** (150 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 625,4.

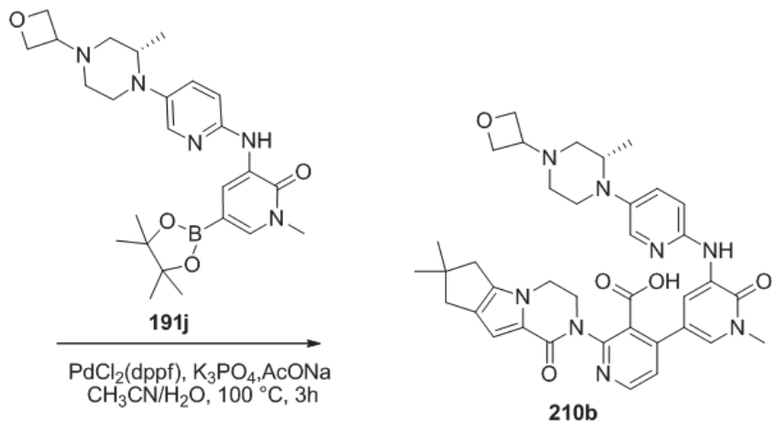
Ejemplo 209 2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **209**

Una mezcla de **209e** (150 mg, 0,24 mmol) e hidróxido de litio (58 mg, 2,4 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **209** (75 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 583,3. RMN ^1H (500 MHz, T = 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,72-4,63 (m, 3H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 3H), 3,99-3,86 (m, solapado, 5H), 3,58 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H).

Ejemplo 210a Ácido 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carboxílico **210a**



108a **210a**



210b

A una mezcla de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (500 mg, 1,46 mmol), alcohol *terc*-butílico (20 ml), y diclorometano (5 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (3066 mg, 43,8 mmol). Se añadió gota a gota una solución acuosa (8 ml) de $NaClO_2$ (263 mg, 2,92 mmol) y $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ (683 mg, 4,38 mmol) a -10 °C y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante una noche. Se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (4 × 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **210a** (315 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 360,1.

Ejemplo 210b Ácido 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il} -4-[1-metil-5-({5-[(*2S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carboxílico **210b**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **210a** (400 mg, 1,1 mmol), (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (536 mg, 1,1 mmol), $PdCl_2$(dppf) (81 mg, 0,11 mmol), K_3PO_4 (466 mg, 2,2 mmol), acetato sódico (216 mg, 2,2 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de

petróleo/acetato de etilo para proporcionar **210b** en forma de un sólido de color amarillo (306 mg, 41 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 679,3.

Ejemplo 210 2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida **210**

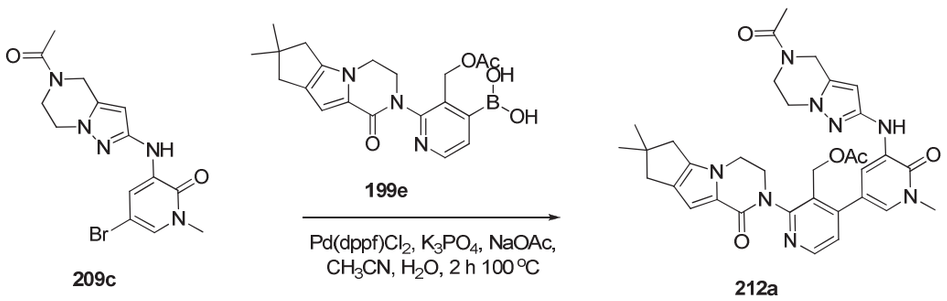
Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con **210b** (300 mg, 0,44 mmol), trietilamina (1 ml), DMAP (5 mg, 0,040 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación se añadió lentamente amoniaco acuoso al 37 % (15 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 h. La mezcla se trató con 20 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **210** (98 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 678,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,12-4,11 (m, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 211 2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida **211**

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carboxílico **210b** (300 mg, 0,44 mmol), trietilamina (1 ml), DMAP (5 mg, 0,040 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación se añadió lentamente CH_3NH_2 (27 mg, 0,88 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2,5 h. La mezcla se trató con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **211** (106 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 692,5. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,08-4,07 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,66-3,65 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,53-2,48 (m,

solapado, 4H), 2,37-2,36 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 212a Acetato de {4-[5-({5-acetil-4H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo **212a**

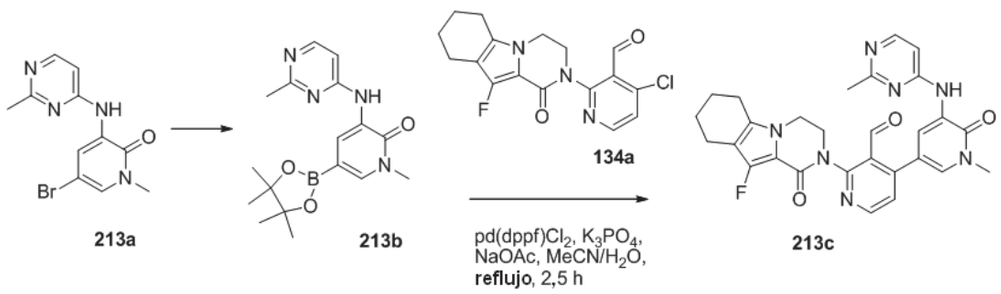


Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c** (185 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0,050 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **212a** (180 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 639,3.

Ejemplo 212 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **212**

Una mezcla de **212a** (180 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de litio (67 mg, 2,8 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **212** (70 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 597,3. RMN ^1H (500 MHz, T = 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,66 (s a, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,20-4,18 (m, 3H), 4,00-3,99 (m, 3H), 3,92-3,88 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 213a 5-Bromo-1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **213a**



Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 196, la reacción de 2-metilpirimidin-4-amina (2,0 g, 18,3 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (9,6 g, 36 mmol) proporcionó **213a** en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 43,4 %). MS: $[M+H]^+$ 295. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 213b 1-Metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **213b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con bis(pinacolato)diboro (689 mg, 2,61 mmol), 1,4-dioxano (30 ml), **213a** (307 mg, 1,04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47 mg, 0,050 mmol), X-phos (48 mg, 0,10 mmol) y acetato potásico (305 mg, 3,12 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 6 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar **213b** (300 mg, 84 %) en forma de un sólido de color pardo. MS: $[M+H]^+$ 342,2.

Ejemplo 213c 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **213c**

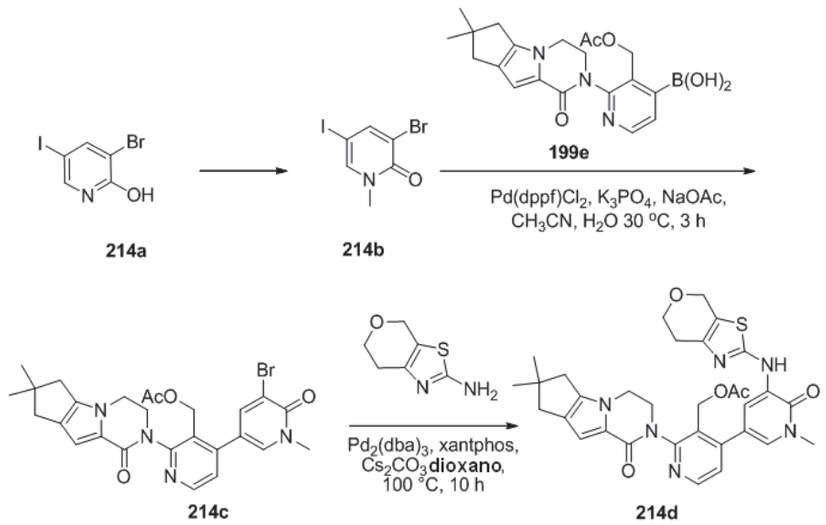
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (150 mg, 0,43 mmol), **213b** (147 mg 0,43 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0,043 mmol), acetato sódico (71 mg, 0,86 mmol), K_3PO_4 (182 mg, 0,86 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **213c** en forma de un sólido de color amarillo (130 mg, 57 %). MS-ESI: [M+H]+ 528,2.

Ejemplo 213 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **213**

A una solución de **213c** (120 mg, 0,23 mmol) a 0 °C en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (26 mg, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante

20 minutos y se inactivó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **213** (62 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 530,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,57-4,45 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,42 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H) .

Ejemplo 214a 3-Bromo-5-yodopiridin-2-ol **214a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con acetonitrilo (50 ml), ácido trifluoroacético (10 ml), 3-bromopiridin-2-ol (4,0 g, 11,56 mmol) y N-yodosuccinimida (5,2 g, 11,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración para proporcionar **214a** (6,6 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 300.

Ejemplo 214b 3-Bromo-5-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con DMF (50 ml), **214a** (6,0 g, 20,0 mmol), yodometano (4,26 g, 30,0 mmol) y K_2CO_3 (5,52 g, 40,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con agua (200 ml). El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración para proporcionar **214b** (5,97 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 314.

Ejemplo 214c Acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **214c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **214b** (1,57 g, 5,0 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1,98 g, 5,0 mmol), $PdCl_2$(dppf) (205 mg, 0,25 mmol), K_3PO_4 (2,12 g, 10,0 mmol), acetato sódico (820 mg, 10,0 mmol), acetonitrilo (45 ml), y agua (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **214c** (580 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 539,2. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

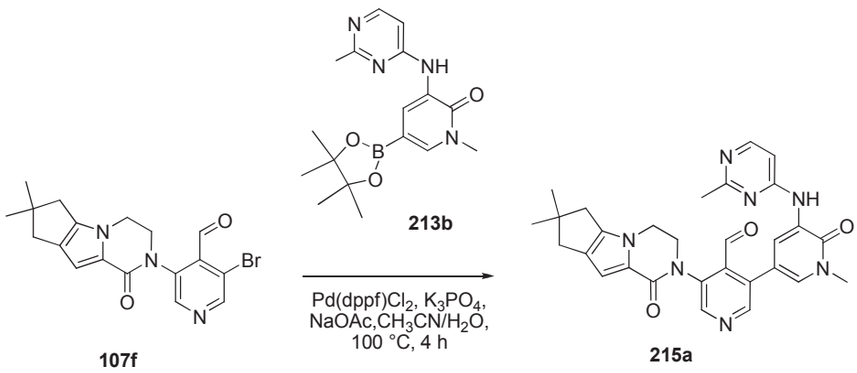
Ejemplo 214d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-({4H,6H,7H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-il}amino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]piridin-3-il)metilo **214d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (10 ml), **214c** (150 mg, 0,28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0,030 mmol), Xantphos (35 mg, 0,060 mmol) y carbonato de cesio (183 mg, 0,56 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 10 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **214d** (89 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 615,2.

Ejemplo 214 3-[4-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **214**

Una mezcla de **214d** (89 mg, 0,14 mmol), hidróxido de litio (35 mg, 1,45 mmol) y agua/THF/*i*-propanol (3 ml/5 ml/5 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **214** (45 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 573,2. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 3H), 3,89-3,87 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 4H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 215a 3-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-{1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridina-4-carbaldehído **215a**

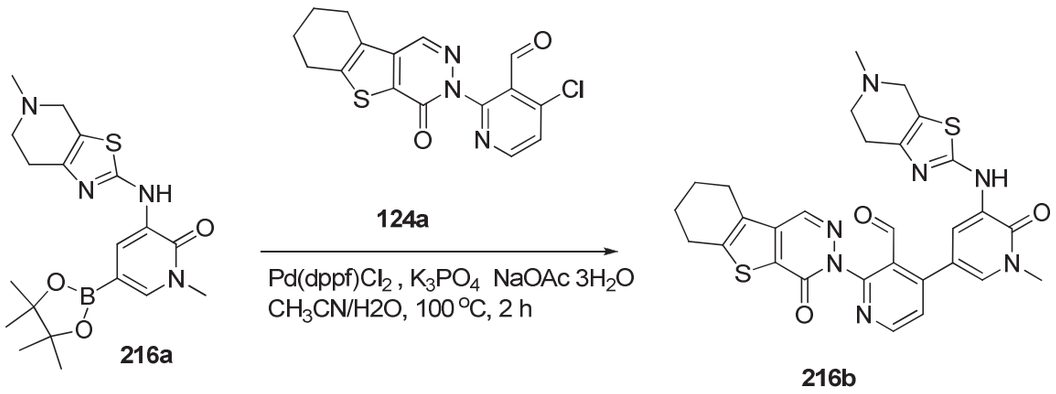


Un tubo de cierre hermético se cargó con 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridina-4-carbaldehído **107f** (210 mg, 0,54 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona **213b** (177 mg, 0,54 mmol), $PdCl_2$(dppf) (42 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (210 mg, 1,0 mmol) y acetato sódico (85 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (8 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **215a** (150 mg, 53 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 524,2.

Ejemplo 215 3-[4-(Hidroximetil)-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **215**

Una mezcla de **215a** (150 mg, 0,28 mmol) y $NaBH_4$ (20 mg, 0,50 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 25 °C durante 0,2 h. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **215** (80 mg, 53 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 526,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,47-4,46 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 3H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,57 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 216a 1-Metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **216a**



216a **216b**

Se disolvió 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **203b** (997 mg, 2,8 mmol) en dioxano (50 ml), seguido de la adición de bis(pinacolato)diboro (3,0 g, 12,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (128 mg, 0,14 mmol), X-phos (134 mg, 0,28 mmol) y acetato potásico (823 mg, 8,4 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión y el residuo se lavó con éter de petróleo (2 × 10 ml) para proporcionar **216a** en forma de un sólido de color amarillo (968 mg, 86 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 403,2.

Ejemplo 216b 4-[1-Metil-5-({5-metil-4H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il}amino)-6-oxopiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **216b**

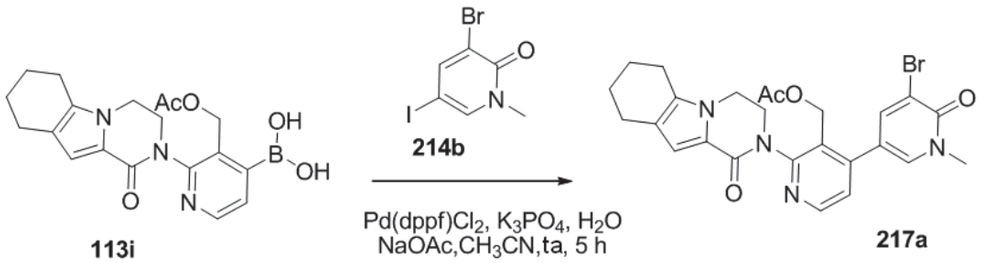
Un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (138 mg, 0,40 mmol), **216a** (240 mg, 0,60 mmol), $PdCl_2$(dppf) (20 mg, 0,020 mmol), K_3PO_4 (180 mg, 0,80 mmol), trihidrato de acetato sódico (120 mg, 0,80 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **216b** en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 45 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 586,2.

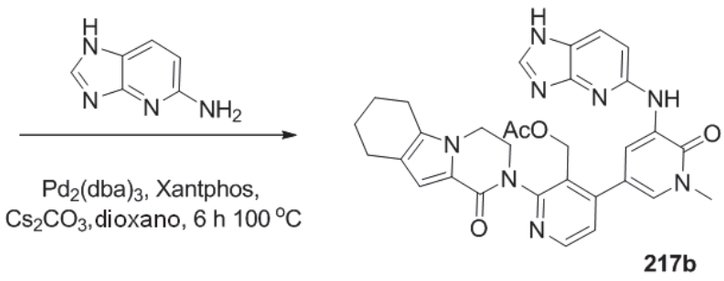
Ejemplo 216 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **216**

A una solución de **216b** (100 mg, 0,15 mmol) en metanol (6 ml) se añadió $NaBH_4$ (18 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 h y se inactivó con salmuera (10 ml). A continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y la fase orgánica combinada se concentró a

presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **216** en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 40 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 588,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 4H).

Ejemplo 217a Acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217a**





Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (766 mg, 2,0 mmol), 3-bromo-5-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b** (626 mg, 2,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (164 mg, 0,20 mmol), acetato sódico (328 mg, 4,0 mmol), K_3PO_4 (848 mg, 4,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **217a** (700 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 525,2.

Ejemplo 217b Acetato de (4-(5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217b**

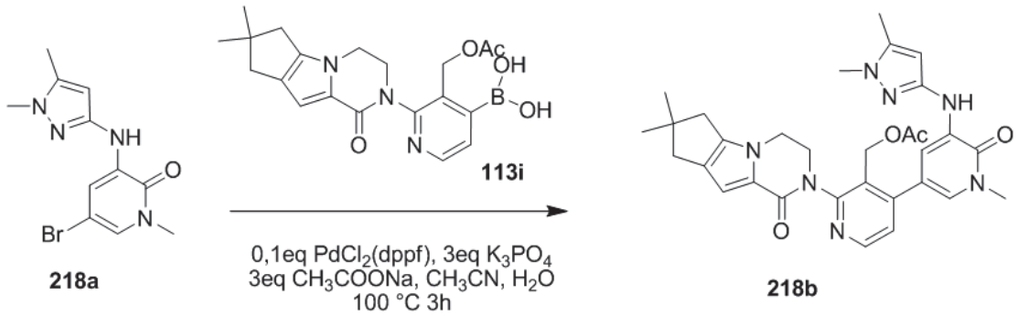
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **217a** (158 mg, 0,30 mmol), 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (80 mg, 0,60 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0,030 mmol), Xantphos (35 mg, 0,061 mmol), carbonato de cesio (200 mg, 0,60 mmol) y 1,4-dioxano

(5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **217b** (40 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 579,4.

Ejemplo 217 2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **217**

Una mezcla de **217b** (40 mg, 0,070 mmol) e hidróxido de litio (26 mg, 0,70 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase de agua se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **217** (15 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 537,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,62 (s, 1H), 8,91-8,64 (m, 2H), 8,52 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,19-8,06 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,5-4,40 (m, 2H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 218a 5-Bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **218a**



Una solución de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona (2,8 g, 9,9 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se trató con dispersión al 60 % de NaH en aceite mineral (0,51 g, 13 mmol) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno. Después de efervescencia, la reacción se agitó durante un periodo adicional de 30 minutos. En este momento, la reacción se trató con yodometano (0,98 g, 7,0 mmol) con agitación continuada en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se añadió lentamente agua (50 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **218a** (0,70 g, 24 %). MS: $[M+H]^+$ 297.

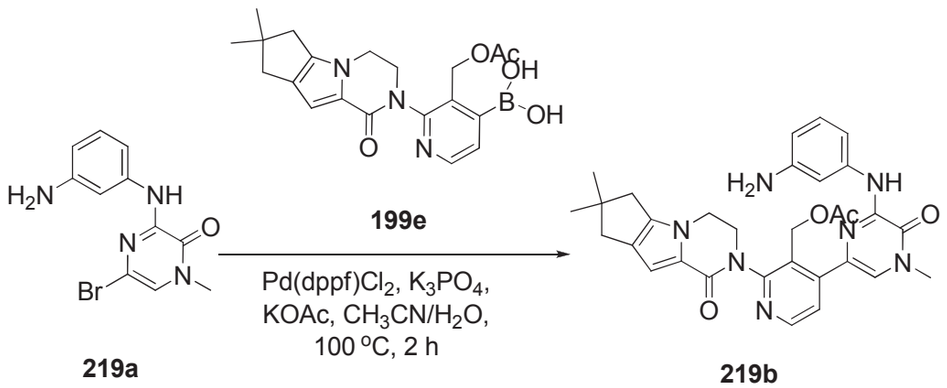
Ejemplo 218b Acetato de (4-{5-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **218b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **218a** (130 mg, 0,44 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclo-penta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (175 mg, 0,44 mmol), $PdCl_2$(dppf) (36 mg, 0,044 mmol), K_3PO_4 (343 mg, 1,32 mmol), acetato sódico (108 mg, 1,32 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **218b** en forma de un sólido de color rojo (103 mg, 42 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 570,2.

Ejemplo 218 3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **218**

Una mezcla de **218b** (103 mg, 0,17 mmol), hidróxido de litio (42 mg, 1,75 mmol), THF (3 ml), *i*-propanol (2 ml), y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (4 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (10 ml x 2) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **218** (29 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 528,4. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,48-4,39 (m, 2 H), 4,24-4,16 (m, 3 H), 3,86-3,84 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,62-2,56 (m, 2 H), 2,42 (s, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,22 (s, 6 H).

Ejemplo 219a 3-(3-Aminofenilamino)-5-bromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona **219a**



A una solución de 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (536 mg, 2,0 mmol) y benceno-1,3-diamina (324 mg, 3,0 mmol) en isopropanol (18 ml) se añadió trietilamina (2,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. A continuación la mezcla se evaporó a presión reducida para proporcionar **219a** (480 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 295,0.

Ejemplo 219b Acetato de (4-{6-[(3-aminofenil)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}-2-{4,4 -dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **219b**

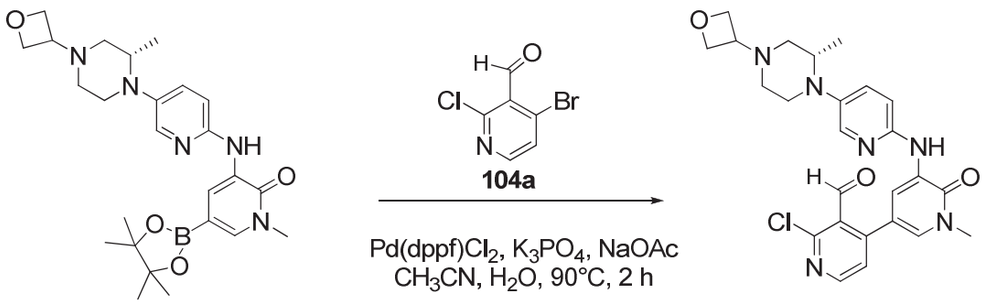
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **219a** (480 mg, 1,62 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (1,61 g, 4,05 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (134 mg, 0,162 mmol), acetato potásico (318 mg, 3,24 mmol), K_3PO_4 (706 mg, 3,24 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (8 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante

con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **219b** (354 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 568,3.

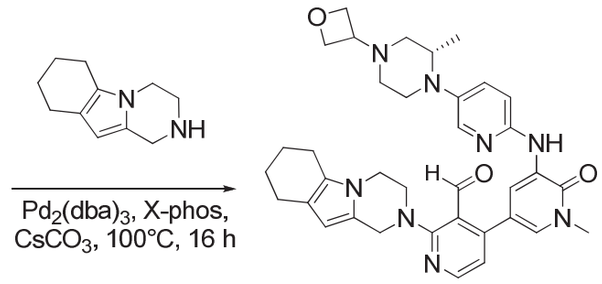
Ejemplo 219 3-[4-[6-(3-Aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **219**

Una mezcla de **219b** (283,5 mg, 0,50 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (630 mg, 15,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **219** (170 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 526,4. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,92-6,91 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,24-6,22 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,84-4,75 (m, 2H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,20-4,19 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 220a (*S*)-2-Cloro-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **220a**



191j **220a**



220b

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-

2(1H)-ona **191j** (1,5 g, 1,0 eq., 3,11 mmol), 4-bromo-2-cloronicotinaldehído **104a** (1,02 g, 1,5 eq., 4,67 mmol), $PdCl_2$(dppf) (130 mg, 0,05 eq., 0,16 mmol), K_3PO_4 (1,32 g, 2 eq., 6,22 mmol), acetato sódico (510 mg, 2,0 eq., 6,22 mmol), acetonitrilo (35 ml), y agua (1,0 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/etanol para proporcionar **220a** (1,1 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 495,3.

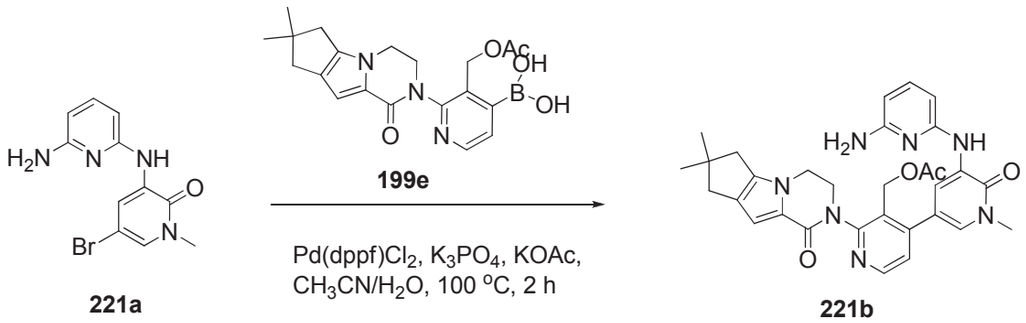
Ejemplo 220b (*S*)-2-(3,4,6,7,8,9-Hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **220b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **220a** (300 mg, 1,0 eq., 0,61 mmol), 1,2,3,4,6,7,8,9-octahidropirazino[1,2-a]indol (128 mg, 1,2 eq., 0,73 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0,1 eq., 0,060 mmol), X-Phos (30 mg, 0,1 eq., 0,060 mmol), Cs_2CO_3 (390 mg, 2,0 eq., 1,22 mmol), y dioxano (15,0 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/EtOH para proporcionar **220b** (100 mg, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 635,3.

Ejemplo 220 5-[2-(3,4,6,7,8,9-Hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona **220**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml se cargó con **220b** (100 mg, 1,0 eq., 0,15 mmol), $NaBH_4$ (30 mg, 5,0 eq., 0,75 mmol), metanol (5 ml), y diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se inactivó con agua (5 ml). A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 10 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 637,5. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,36-5,35 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 6H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 4H), 2,17-2,16 (m, 1H), 1,75-1,74 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 221a 3-[(6-Aminopiridin-2-il)amino]-5-bromo-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona **221a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (20 ml), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,06 g, 4,0 mmol), piridina-2,6-diamina (872 mg, 8,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (732 mg, 0,80 mmol), Xantphos (462,4 mg, 0,80 mmol) y carbonato de cesio (2,6 g, 8,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 1 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **221a** (570 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 295,0.

Ejemplo 221b Acetato de (4-{5-[(6-aminopiridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **221b**

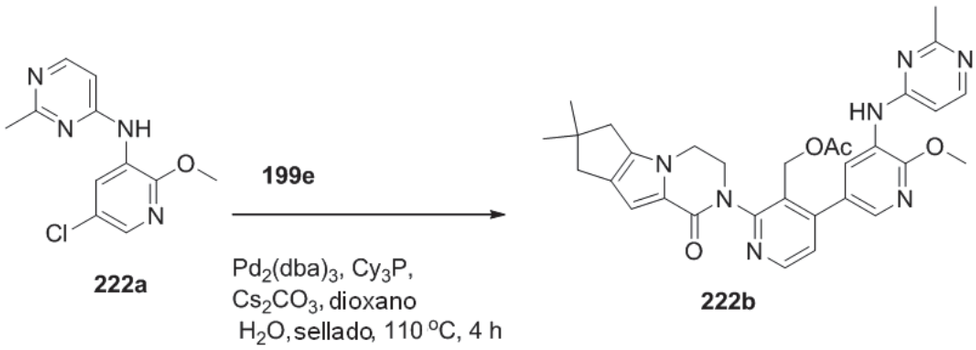
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **221a** (354 mg, 1,2 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (1,20 g, 3,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (99 mg, 0,12 mmol), acetato potásico (235 mg, 2,4 mmol), K_3PO_4 (532 mg, 2,4 mmol), acetonitrilo (12 ml), y agua (10 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **221b** (210 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 568,3.

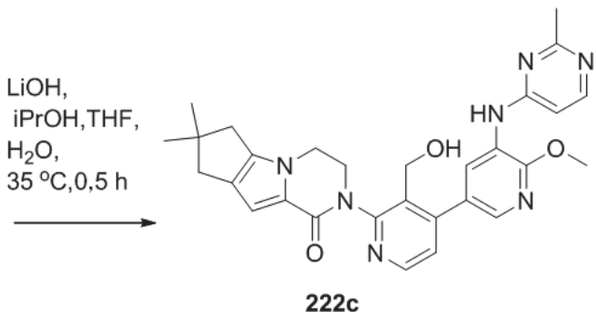
Ejemplo 221 3-[4-[5-[(6-Amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **221**

Una mezcla de **221b** (181 mg, 0,32 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (148 mg, 3,2 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 6 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por

HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **221** (82 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 526,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,79 (s a, 2H), 5,07 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,90 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 222a N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina **222a**





Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), 3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (865 mg, 3,9 mmol), 2-metilpirimidin-4-amina (327 mg, 3,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (275 mg, 0,30 mmol), Xantphos (173,4 mg, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (1,96 g, 6,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **222a** (555 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 251,0.

Ejemplo 222b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il} -4-{6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]piridin-3-il}piridin-3-il)metilo **222b**

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **222a** (550 mg, 2,2 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (2,18 g, 5,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (201 mg, 0,22 mmol), triciclohexilfosfina (84 mg, 0,30 mmol), Cs_2CO_3 (1,43 g, 4,4 mmol), dioxano (12 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **222b** (310 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 568,6.

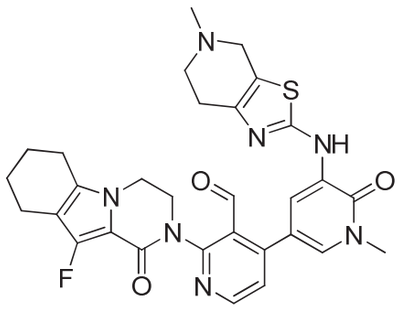
Ejemplo 222c 10-[3-(Hidroximetil)-4-{6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]piridin-3-il}piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **222c**

Una mezcla de **222b** (283,5 mg, 0,50 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (630 mg, 15,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (2,5 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida para proporcionar **222c** (240 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 526,2.

Ejemplo 222 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **222**

A una solución de **222c** (226 mg, 0,43 mmol) en dioxano (8 ml) se añadió HCl concentrado (1,1 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación la mezcla se ajustó a pH 7,0 por introducción de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y el extracto combinado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **222** (30 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 512,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Ejemplo 223a 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **223a**



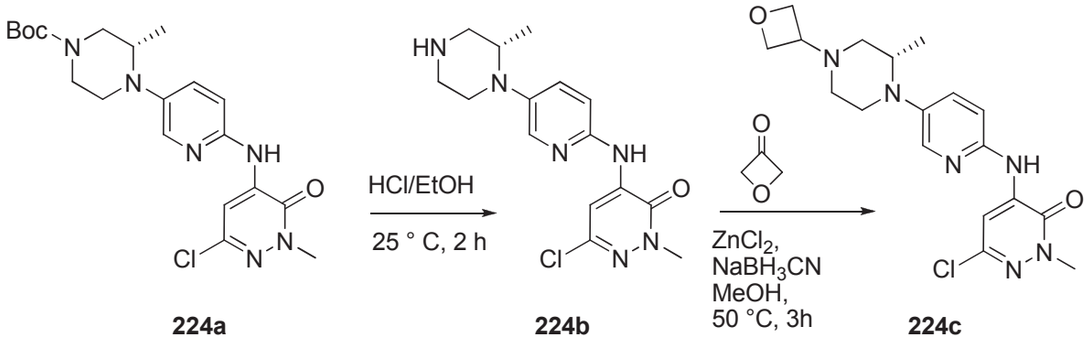
223a

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **216a** (200 mg, 0,50 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (174 mg, 0,50 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (21 mg, 0,025 mmol) y acetonitrilo/agua (15/1 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C durante 1 h con protección de N_2. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (70/1 a 30/1) para proporcionar **223a** (167 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 588,1.

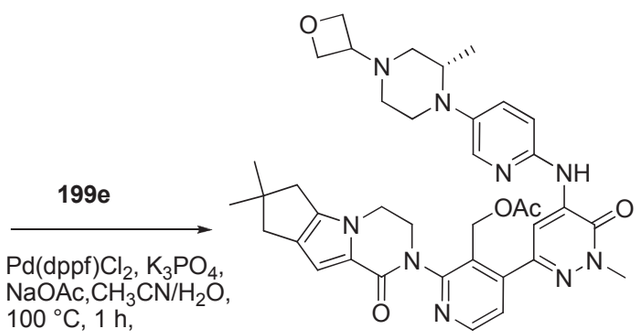
Ejemplo 223 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **223**

Se disolvió el compuesto **223a** (160 mg, 0,27 mmol) en metanol (30 ml), seguido de la adición de $NaBH_4$ (31 mg, 082 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación se inactivó con agua (10 ml). Se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **223** (56 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 590,2. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,19-4,17 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,63-2,58 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 224a (*S*)-4-(6-(6-Cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **224a**



224a **224b** **224c**



224d

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **191f** (2,5 g, 8,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,2 g, 10,0 mmol), Xantphos (240 mg, 0,40 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (360 mg, 0,40 mmol), Cs_2CO_3 (5,5 g, 17 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1 a 30:1) para proporcionar **224a** en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,2 g, 86 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 435,1.

Ejemplo 224b (*S*)-6-Cloro-2-metil-4-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **224b**

Una mezcla de **224a** (3,0 g, 6,9 mmol) y HCl/etanol 4,0 M (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar **224b** en bruto en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g, 98 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 335,1.

Ejemplo 224c (*S*)-6-Cloro-2-metil-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **224c**

Una mezcla de **224b** (2,3 g, 6,8 mmol), oxetan-3-ona (1,4 g, 20,0 mmol), $NaBH_3CN$ (620 mg, 10 mmol) y cloruro de cinc (1,36 g, 10 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se añadió a agua (40 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **224c** (2,0 g, 75 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 391,2.

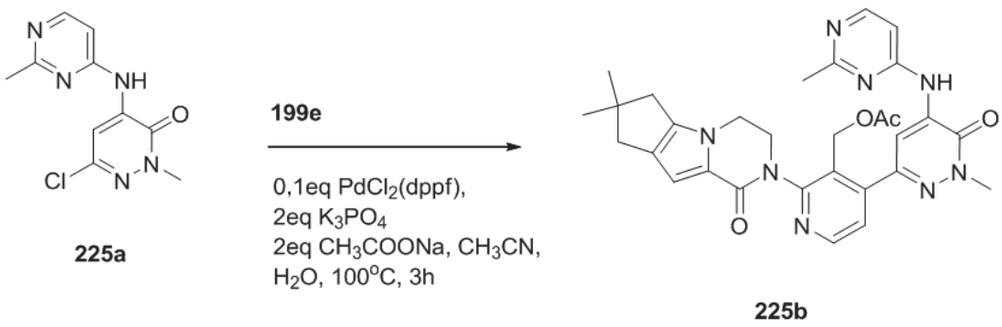
Ejemplo 224d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(*2S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **224d**

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **224c** (200 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (18 mg, 0,025 mmol), acetato sódico (74 mg, 0,90 mmol), K_3PO_4 (191 mg, 0,90 mmol) y acetonitrilo/agua (6:1, 3,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **224d** (180 mg, 51 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 708,3.

Ejemplo 224 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **224**

Una mezcla de **224d** (180 mg, 0,25 mmol) e hidróxido de litio (72 mg, 3,0 mmol) en *i*-propanol/THF (5/3 ml) y agua (2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,2 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por Combiflash en fase inversa eluyendo con 0,3 % de NH_4HCO_3 en agua/acetonitrilo para proporcionar **224** (54 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 666,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,40-7,39 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 3H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 2H), 4,28-4,26 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 3H), 2,26-2,25 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H).

Ejemplo 225a 6-Cloro-2-metil-4-(2-metilpirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **225a**



225a **225b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 2-metilpirimidin-4-amina (330 mg, 3,03 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (675 mg, 3,03 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (274 mg, 0,30 mmol), Xantphos (143 mg, 0,30 mmol), Cs_2CO_3 (2960 mg, 9,09 mmol), y dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **225a** en forma de un sólido de color amarillo (560 mg, 73 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 252,1.

Ejemplo 225b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo **225b**

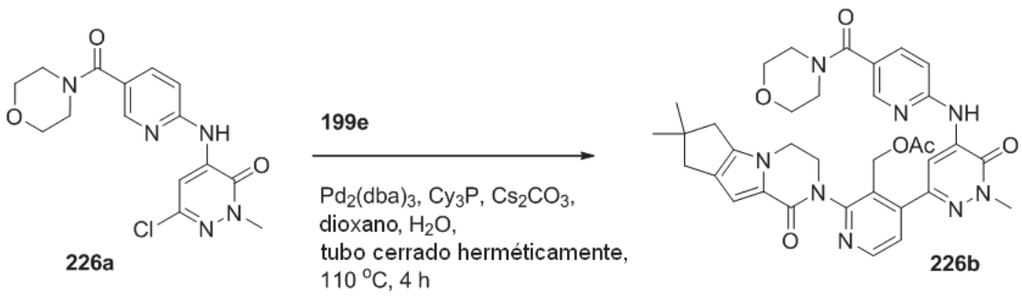
Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **225a** (200 mg, 0,80 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (318 mg, 0,80 mmol), $PdCl_2$(dppf) (65,3 mg, 0,080 mmol), K_3PO_4 (624 mg, 2,4 mmol), acetato sódico (200 mg, 2,4 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **225b** en forma de un sólido de color rojo (150 mg, 47 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 569,3.

Ejemplo 225 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **225**

Una mezcla de **225b** (120 mg, 0,21 mmol), hidróxido de litio (59 mg, 2,11 mmol), THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml), y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **225** en forma de un sólido de color

blanco (29 mg, 48 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 527,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,82 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 4,87 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 4,42 (d, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 4,29-4,25 (m, 1 H), 4,20 (s a, 2 H), 3,93 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,62-2,58 (m, 2 H), 2,50-2,49 (m, debajo del pico de disolvente, 2H), 2,40 (s, 3 H), 1,22 (s, 6 H).

Ejemplo 226a 6-Cloro-2-metil-4-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona **226a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona **111a** (2,07 g, 10,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (3,35 g, 15,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (915 mg, 1,0 mmol), Xantphos (578 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 8 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar **226a** (2,45 g, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 350,1.

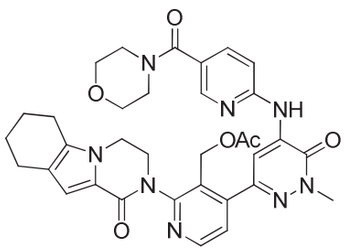
Ejemplo 226b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il} -4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidro- piridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **226b**

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con **226a** (279 mg, 0,80 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo [6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (1,53 g, 3,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (73,2 mg, 0,080 mmol), triciclohexil-fosfina (44,6 mg, 0,16 mmol), carbonato de cesio (521,6 mg, 1,6 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), y agua (8 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **226b** en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 23 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 667,3.

Ejemplo 226 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **226**

Una mezcla de **226b** (120 mg, 0,18 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (227 mg, 5,4 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (3 ml/3 ml/2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **226** en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 47 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 625,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,45 (m, solapado, 8H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 227a Acetato de {4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-2-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}piridin-3-il}metilo **227a**



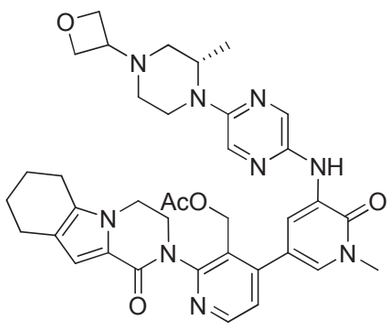
227a

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 6-cloro-2-metil-4-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona **226a** (244 mg, 0,70 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (558 mg, 1,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (64 mg, 0,070 mmol), triciclohexilfosfina (39 mg, 0,14 mmol), carbonato de cesio (456 mg, 1,4 mmol), 1,4-dioxano (7 ml), y agua (6 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **227a** en forma de un sólido de color amarillo (290 mg, 63 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 653,3.

Ejemplo 227 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **227**

Una mezcla de **227a** (131 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de litio·1H_2O (120 mg, 2,0 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (4 ml/4 ml/2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **227** en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 62 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 611,2. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, solapado, 8H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 4H).

Ejemplo 228a Acetato de (*S*)-(4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **228a**



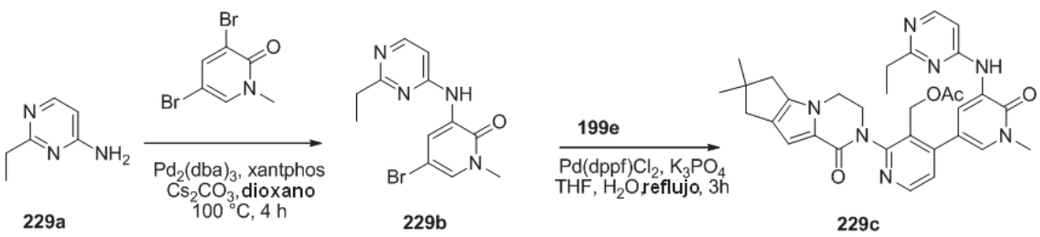
228a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (*S*)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (90 mg, 0,21 mmol) **191i**, ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (80,4 mg, 0,21 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (17,2 mg, 0,021 mmol), K_3PO_4 (89 mg, 0,42 mmol), acetato sódico (57,1 mg, 0,42 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar **228a** en forma de un sólido de color pardo (60 mg, 42 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 694,3.

Ejemplo 228 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **228**

Una mezcla de **228a** (50 mg, 0,070 mmol) e hidróxido de litio (43 mg, 1,8 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **228** (10 mg, 21 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 652,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,56-4,55 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, solapado, 4H) 4,25-4,17 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, solapado, 3H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,70-1,69 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 229a 2-Etilpirimidin-4-amina **229a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-cloropirimidin-4-amina (2,60 g, 20,0 mmol), trietilborano (20,0 ml, 1,0 M en THF, 20,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (816 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (13,0 g, 40,0 mmol), agua (2 ml), y tetrahidrofurano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 14 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **229a** en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 24 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 124,3.

Ejemplo 229b 5-Bromo-3-(2-etilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **229b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **229a** (246 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (534 mg, 2,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (182 mg, 0,20 mmol), Xantphos (231 mg, 0,40 mmol), Cs_2CO_3 (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de

diclorometano/metanol para proporcionar **229b** en forma de un sólido de color blanquecino (308 mg, 50 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 309,1.

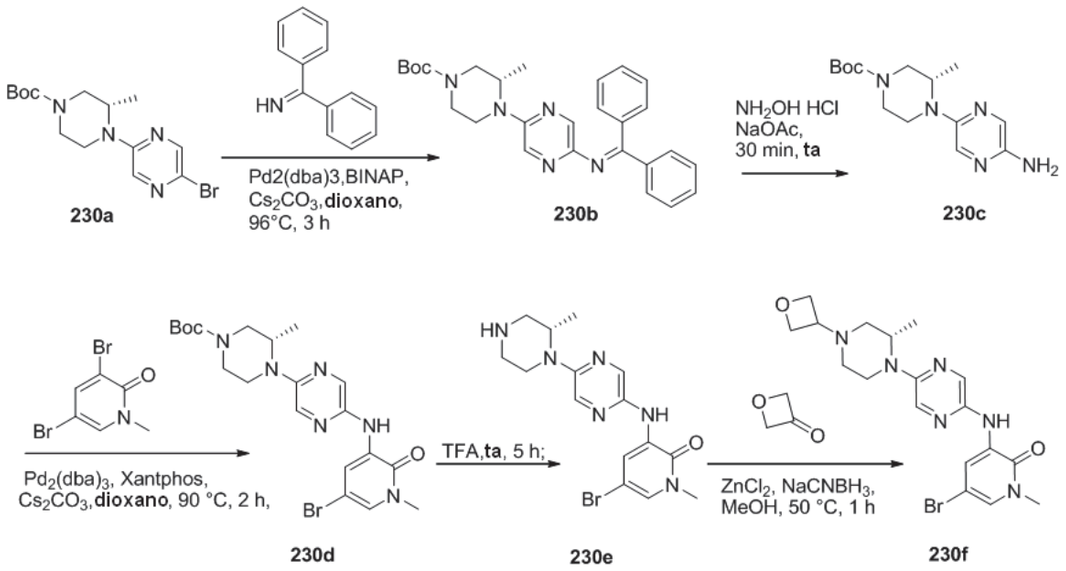
Ejemplo 229c Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-5-((2-etilpirimidin-4-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo **229c**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **229b** (277 mg, 0,90 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (358 mg, 0,90 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (74 mg, 0,090 mmol), K_3PO_4 (381 mg, 1,80 mmol), agua (2 ml), y tetrahidrofurano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **229c** en forma de un sólido de color blanco (291 mg, 50 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 582,4.

Ejemplo 229 3-[4-[5-[(2-Etilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **229**

A una solución de **229c** (291 mg, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (48 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **229** (165 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 540,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, solapado, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,74 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22-1,20 (m, solapado, 9H).

Ejemplo 230a (*S*)-4-(5-Bromopirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **230a**



Una mezcla de (*S*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,0 g, 30 mmol) y 2,5-dibromopirazina (14,1 g, 60 mmol) se agitó a 80 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1 a 2:1) para proporcionar **230a** en forma de un sólido de color amarillo (1,14 g, 19 %). MS: $[M+H]^+$ 359,1.

Ejemplo 230b (*S*)-4-(5-(Difenilmetilenamino)pirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **230b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **230a** (2,6 g, 7,3 mmol), difenilmetanimina (1,3 g, 7,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (669 mg, 0,73 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (968 mg, 1,46 mmol), Cs_2CO_3 (4,7 g, 14,6 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 96 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1 a 3:1) para proporcionar **230b** en forma de un aceite de color rojo (3,3 g, 75 %). MS: $[M+H]^+$ 458,3.

Ejemplo 230c (*S*)-4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **230c**

A una solución de **230b** (3,3 g, 7,2 mmol) en metanol (25 ml) se añadieron acetato sódico (708 mg, 8,6 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (907 mg, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. A continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar **230c** en forma de un aceite de color amarillo (1,35 g, 64 %). MS: $[M+H]^+$ 294,3.

Ejemplo 230d (*S*)-4-(5-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **230d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **230c** (1,25 g, 4,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,4 g, 12,9 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (394 mg, 0,43 mmol), Xantphos (497 mg, 0,86 mmol), Cs_2CO_3 (4,7 g, 14,6 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar **230d** (1,9 g, 72 %). MS: $[M+H]^+$ 481,2.

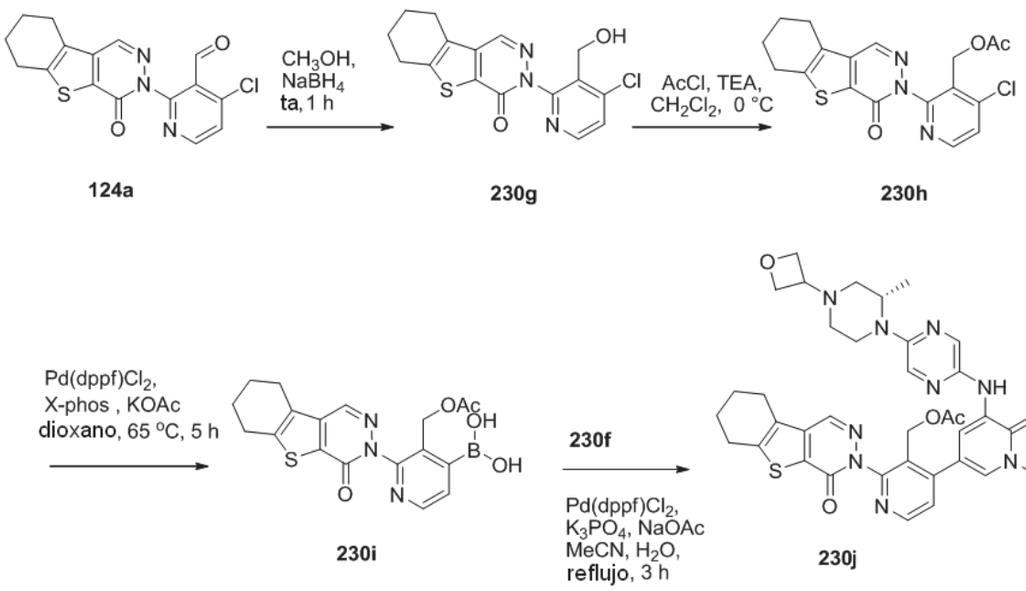
Ejemplo 230e (*S*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **230e**

Una mezcla de **230d** (1,9 g, 3,97 mmol) y ácido trifluoroacético (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar **230e** en bruto (1,45 g, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ 381,2.

Ejemplo 230f (*S*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **230f**

Una mezcla de **230e** (2,0 g, 5,3 mmol), oxetan-3-ona (763 mg, 10,6 mmol), $NaBH_3CN$ (835 mg, 13,3 mmol) y cloruro de cinc (1,8 g, 13,3 mmol) en metanol (60 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. A continuación la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para proporcionar **230f** en forma de un aceite de color amarillo (1,6 g, 70 %). MS: $[M+H]^+$ 437,2.

Ejemplo 230g 5-[4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **230g**



Una mezcla de 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trine -5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (797 mg, 2,31 mmol), $NaBH_4$ (263 mg, 6,92 mmol), y CH_3OH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre de sílice eluyendo con 5:1 para proporcionar **230g** (649 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 348,1.

Ejemplo 230h Acetato de (4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien -5-il}piridin-3-il)metilo **230h**

Un matraz de fondo redondo se cargó con **230g** (597 mg, 1,72 mmol), diclorometano (50 ml), y trietilamina (5 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se añadió lentamente cloruro de acetilo (135 mg, 1,72 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante otra 2,5 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **230h** (602 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 390,1.

Ejemplo 230i Acetato de 4-(dihidroxiboranil)-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il]metilo **230i**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **230h** (595 mg, 1,53 mmol), Pin_2B_2 (1,94 g, 7,65 mmol), $PdCl_2$(dppf) (65 mg, 0,080 mmol), X-Phos (73 mg, 0,15 mmol), acetato potásico (304 mg, 3,1 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a

presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar **230i** (409 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 400,1.

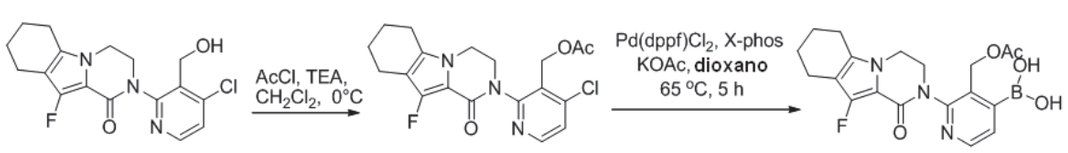
Ejemplo 230j Acetato de {4-[1-metil-5-({5-[(*2S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il}metilo **230j**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **230f** (100 mg, 0,23 mmol), **230i** (140 mg, 0,35 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (19 mg, 0,023 mmol), acetato sódico (63 mg, 0,46 mmol), K_3PO_4 (98 mg, 0,46 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar **230j** en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 55 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 710,2.

Ejemplo 230 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **230**

Una mezcla de **230j** (80 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de litio (27 mg, 1,1 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **230** (34 mg, 45 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 668,2. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, solapado, 4H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,02-3,0 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,10-2,09 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, solapado, 5H), 1,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H).

Ejemplo 231a 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **231a**



231a **231b** **231c**

Una mezcla de 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (800 mg, 2,31 mmol), $NaBH_4$ (263 mg, 6,92 mmol) y metanol (50 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con

diclorometano (2 x 30 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **231a** (650 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 340,1.

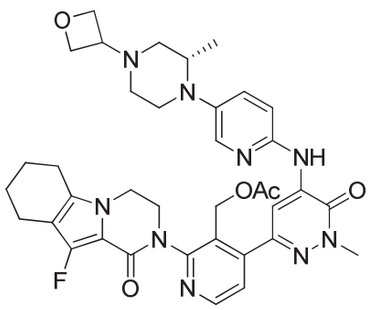
Ejemplo 231b Acetato de (4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **231b**

Un matraz de fondo redondo se cargó con **231a** (600 mg, 1,72 mmol), diclorometano (50 ml), y trietilamina (5 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se añadió lentamente cloruro de acetilo (135 mg, 1,72 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante otra 2,5 h. A continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **231b** (605 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 392,1.

Ejemplo 231c Ácido 3-(acetoximetil)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a] indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **231c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **231b** (600 mg, 1,53 mmol), Pin_2B_2 (1,94 g, 7,65 mmol), $PdCl_2$(dppf) (65 mg, 0,080 mmol), X-Phos (73 mg, 0,15 mmol), acetato potásico (304 mg, 3,1 mmol), y dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para proporcionar **231c** (412 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 402,1.

Ejemplo 231d Acetato de (*S*)-(2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)metilo **231d**



231d

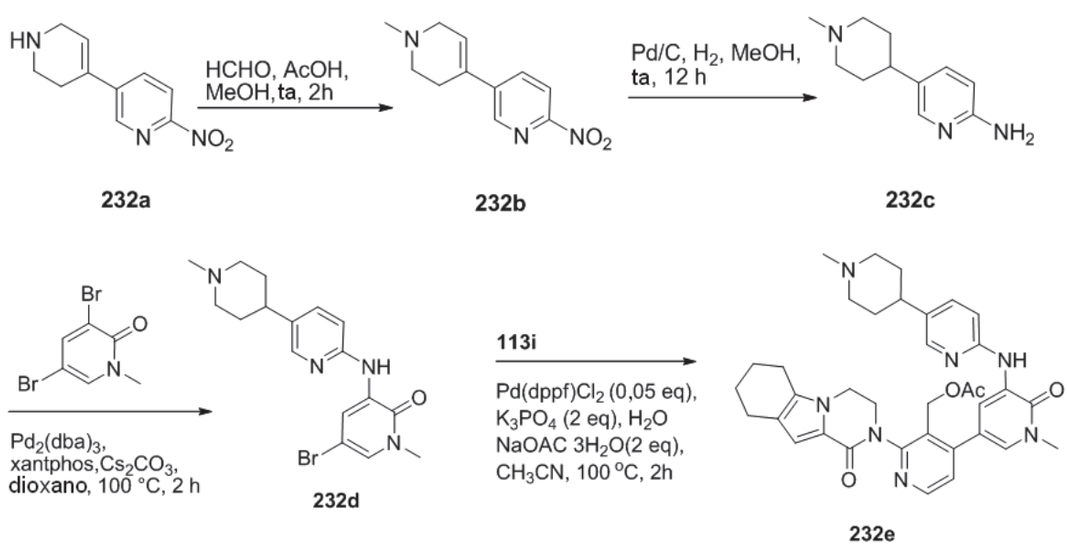
Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **231c** (200 mg, 0,50 mmol), (*S*)-6-cloro-2-metil-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **224c** (195 mg, 0,50 mmol), $PdCl_2$(dppf) (24 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (98 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (30 ml), y agua (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la

mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **231d** en forma de un sólido de color amarillo (213 mg, 60 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 712,3.

Ejemplo 231 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **231**

Una mezcla de **231d** (150 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio (51 mg, 2,1 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **231** (83 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 670,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 3H), 4,76 (s a, 1H), 4,60-4,54 (m, 3H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 2H), 4,21-4,56 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 3H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 4H), 0,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H).

Ejemplo 232a 2-Nitro-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina **232a**



Una mezcla de 4-(6-nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **200a** (2,0 g, 6,6 mmol) en HCl/dioxano (20 ml, 4 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo (3 x 7 ml) para proporcionar **232a** en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 74 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 206.

Ejemplo 232b 5-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-nitropiridina **232b**

A una solución de **232a** (1,2 g, 5,8 mmol) en CH_3OH (25 ml) se añadió HCHO (1 ml, 35 mmol) y ácido acético (1 ml), seguido de la adición de $NaBHCN_3$ (1,0 g, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por Combiflash en fase inversa eluyendo con 0,3 % de NH_4HCO_3 en agua/acetonitrilo para proporcionar **232b** en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 78 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 220.

Ejemplo 232c 5-(1-Metilpiperidin-4-il)piridin-2-amina **232c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **232b** (2,0 g, 9,0 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 200 mg), y metanol (40 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **232c** (1,6 g, 92,5 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 192.

Ejemplo 232d 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona **232d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **232c** (1,5 g, 7,9 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,0 g, 7,9 mmol), carbonato de cesio (5,0 g, 16 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (455 mg, 0,79 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (718 mg, 0,79 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **232d** en forma de un sólido de color pardo (1,5 g, 50 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 377.

Ejemplo 232e Acetato de (4-(1-etil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **232e**

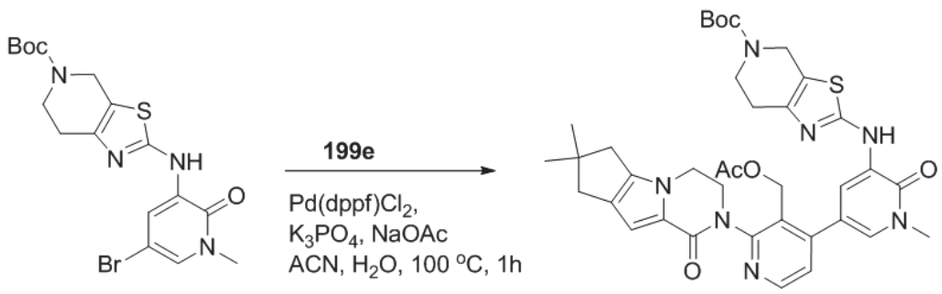
Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **232d** (160 mg, 0,40 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (191 mg, 0,50 mmol),

$Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0,024 mmol), K_3PO_4 (180 mg, 0,80 mmol), trihidrato de acetato sódico (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/CH_3OH para proporcionar **232e** en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 55 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 636,3.

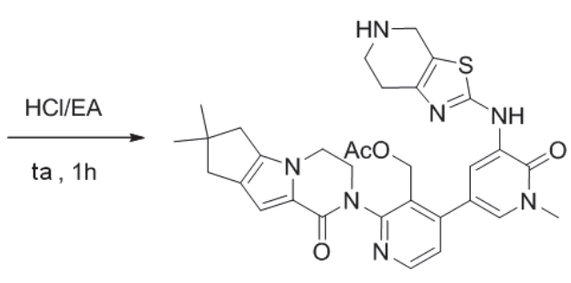
Ejemplo 232 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **232**

Una mezcla de **232e** (180 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de litio (130 mg, 3,0 mmol) en THF/*i*-propanol (6:3, 9 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **232** (55 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 594,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 1H) 2,13-2,07 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, solapado, 8H).

Ejemplo 233a 2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo **233a**



233a **233b**



233c

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 2-amino-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 2,35 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (942 mg, 3,53 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (214 mg, 0,235 mmol), Xantphos (270,5 mg, 0,47 mmol), Cs_2CO_3 (1,53 g, 4,7 mmol), y dioxano (30 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 110 °C con protección de N_2 durante 12 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo para proporcionar **233a** (600 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 441,1.

Ejemplo 233b 2-[(5-{3-[(Acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de *terc*-butilo **233b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **233a** (300 mg, 0,68 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (1,8 g, 2,72 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (27,7 mg, 0,034 mmol), K_3PO_4 (288,3 mg, 1,36 mmol), acetato sódico (111,5 mg, 1,36 mmol), agua (10 gotas), y acetonitrilo (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **233b** (220 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 714,3.

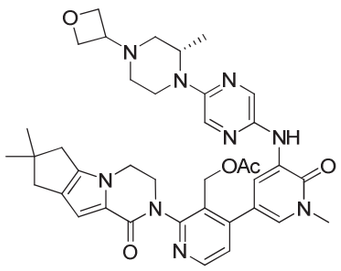
Ejemplo 233c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-({4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il}amino)-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **233c**

A una solución de **233b** (220 mg, 0,308 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se añadió una solución de HCl en acetato de etilo (0,123 ml, 2,5 M, 0,308 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar **233c** (180 mg, en bruto), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 614,3.

Ejemplo 233 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **233**

A una solución de **233c** (180 mg, 0,29 mmol) en THF (3 ml) y propan-2-ol (3 ml) se añadió agua (1 ml) e hidróxido de litio (14,0 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **233** (28,6 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 572,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,95-4,92 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 5H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 235a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(*2S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6- dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **235a**



235a

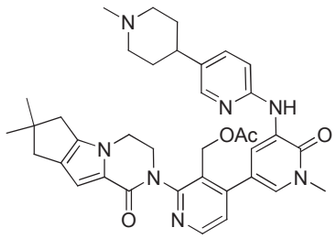
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (*S*)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **230f** (200 mg, 0,46 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (366 mg, 0,92 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (38 mg, 0,046 mmol), acetato sódico (126 mg, 0,92 mmol), K_3PO_4 (196 mg, 0,92 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar **235a** en forma de un sólido de color pardo (100 mg, 31 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 708,5.

Ejemplo 235 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **235**

Una mezcla de **235a** (90,0 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de litio (36,4 mg, 3,25 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase

inversa para proporcionar **235** (18,2 mg, 22 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 666,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96 (s a, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, solapado, 4H), 4,22-4,18 (m, solapado, 3H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 3H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 236a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-{[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino}-6-oxopiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **236a**



236a

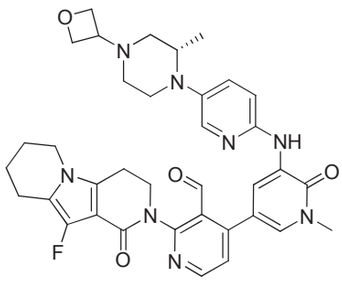
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **232d** (160 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (20 mg, 0,020 mmol), K_3PO_4 (180 mg, 0,80 mmol), trihidrato de acetato sódico (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **236a** en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 38 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 650,3.

Ejemplo 236 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **236**

Una mezcla de **236a** (150 mg, 0,25 mmol) e hidróxido de litio (105 mg, 2,5 mmol) en THF/*i*-propanol (6:3, 9 ml) y agua (3 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **236** (40 mg, 30 %) en forma de un sólido de color verde claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 608,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,11 (s a, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H),

4,18 (s a, 2H), 3,90-3,89 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, solapado, 8H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 4H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 237a 2-{10-Fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}-4-[1-metil-5-({5-[(*2S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído **237a**



237a

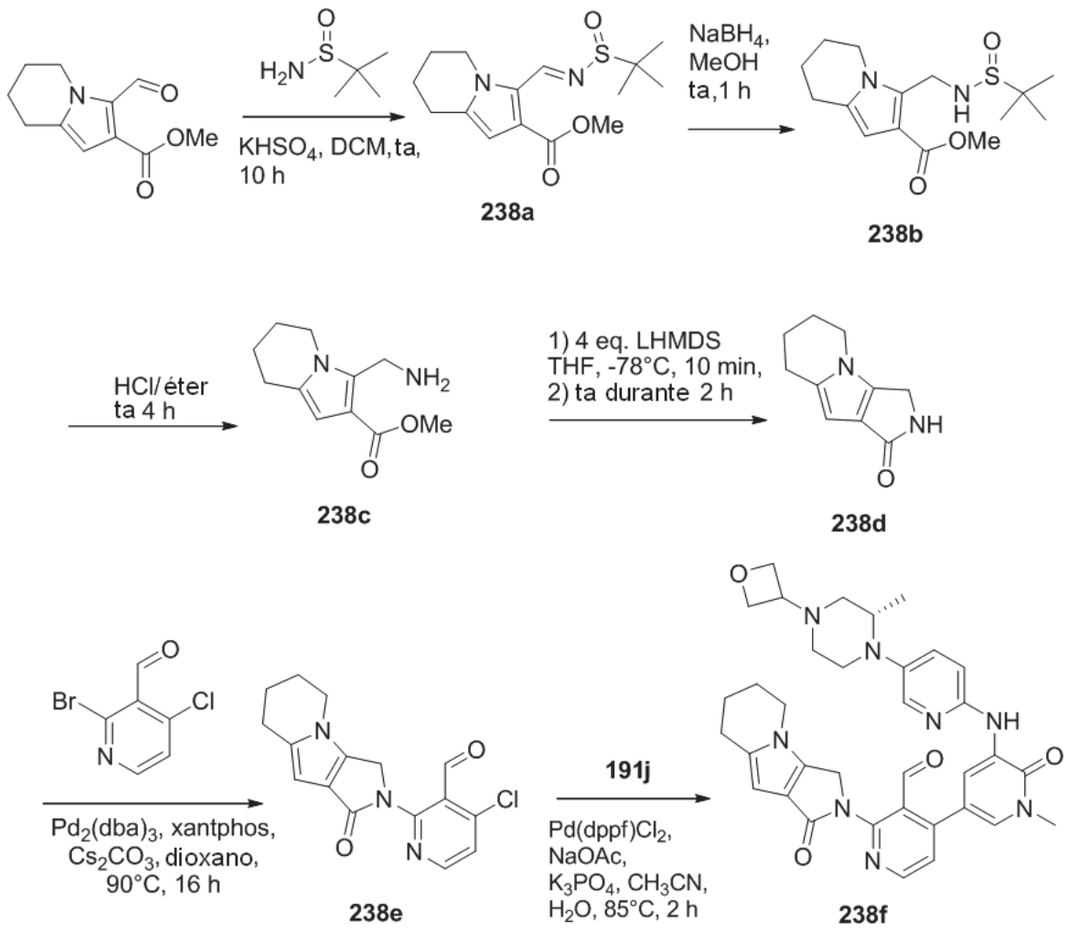
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (70 mg, 0,20 mmol), 1-metil-3-({5-[(*2S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **191j** (192 mg, 0,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0,040 mmol), acetato potásico (39 mg, 0,40 mmol), K_3PO_4 (87 mg, 0,40 mmol), acetonitrilo (7 ml), y agua (6 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **237a** (286 mg, pureza: 46 %, rendimiento: 98 %) en forma de un sólido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 667,3.

Ejemplo 237 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **237**

A una solución de **237a** (131 mg, 0,197 mmol) en metanol (7 ml) se añadió borohidruro sódico (59,8 mg, 1,57 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0-25 °C durante 1,5 h. A continuación se inactivó con agua (1,5 ml). La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **237** (36 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 669,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 5H), 4,39-4,30 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,10-3,09 (m, 2H),

2,98-2,92 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,22-2,21 (s, 1H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 238a (*E*)-3-((*terc*-Butilsulfinilimino)metil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **238a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo (10,0 g, 48,3 mmol, 1,0 eq.), 2-metilpropano-2-sulfinamida (11,7 g, 96,6 mmol, 2,0 eq.), $KHSO_4$ (32,8 g, 241,5 mmol, 5 eq.), y diclorometano (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **238a** (12,4 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 311,3.

Ejemplo 238b 3-((1,1-Dimetiletilsulfinamido)metil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **238b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **238a** (4,0 g, 12,8 mmol, 1,0 eq.), $NaBH_4$ (2,9 g, 76,9 mmol, 6,0 eq.), y metanol (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo se añadió agua (50 ml) a la reacción y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida para proporcionar **238b** (3,9 g, 96 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: $[M\text{-}C_4H_{10}NOS]^+$ 192,3.

Ejemplo 238c 3-(Aminometil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de metilo **238c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **238b** (3,5 g, 11,2 mmol), solución saturada de HCl/éter dietílico (15 ml), y diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que se completara la reacción, se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida para proporcionar **238c** (2,2 g, 94 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: $[M\text{-}NH_2]^+$ 192,1. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ 6,28 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 238d 2,3,5,6,7,8-Hexahidropirrolo[3,4-b]indolizin-1-ona **238d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **238c** (1,3 g, 6,25 mmol, 1,0 eq.) y THF (20 ml). A -78 °C, se añadió a la solución hexametildisilazano de litio/THF (18,7 ml, 18,7 mmol, 3,0 eq.). A continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y la fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **238d** (585 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 177,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 191-1,88 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 238e 4-Cloro-2-(1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-2(3H)-il)nicotinaldehído **238e**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **238d** (400 mg, 2,27 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (1,50 g, 6,90 mmol, 3,0 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (208 mg, 0,227 mmol, 0,1 eq.), Xantphos (131 mg, 0,227 mmol, 0,1 eq.), Cs_2CO_3 (1,50 g, 4,54 mmol, 2,0 eq.), y dioxano (30 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **238e** (300 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 316,1.

Ejemplo 238f (S)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-2(3H)-il)nicotinaldehído **238f**

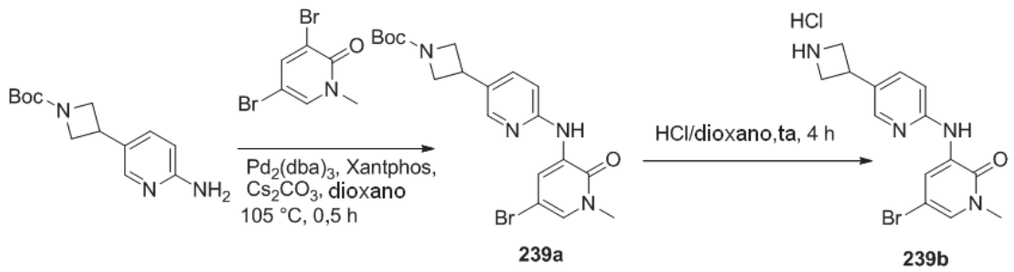
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **238e** (150 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq.), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (459 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (39 mg, 0,048 mmol, 0,1 eq.), acetato sódico (78 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), K_3PO_4 (202 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (10 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/etanol para proporcionar **238f** (90 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 635,3.

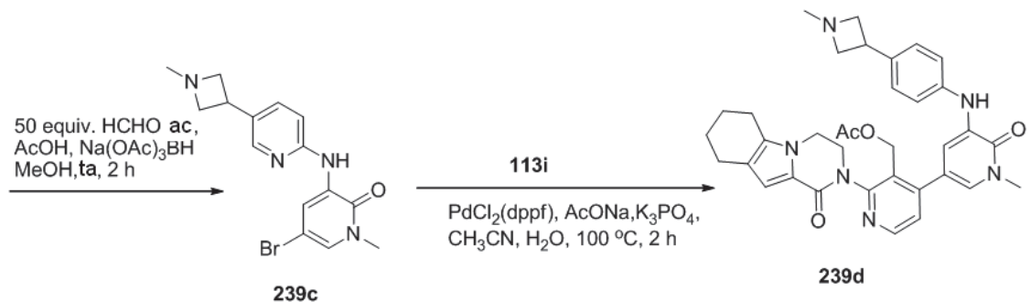
Ejemplo 238 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-3-ona **238**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **238f** (90 mg, 1,0 eq., 0,14 mmol), $NaBH_4$ (23 mg, 5 eq., 0,60 mmol) y metanol (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se inactivó con agua. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **238** (60 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 637,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,71 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,72-4,63 (m, 4H), 4,52-4,51 (m, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 2H),

2,91-2,89 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 239a 3-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **239a**





Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), 3-(6-aminopiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,8 g, 7,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol) y carbonato de cesio (4,7 g, 14,4 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (418 mg, 0,72 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (661 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 105 °C durante 0,5 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (120 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **239a** en forma de un sólido de color amarillo (3,06 g, 98 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 435.

Ejemplo 239b 3-(5-(Azetidin-3-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **239b**

El compuesto **239a** (1,0 g, 2,3 mmol) se suspendió en HCl/dioxano 4 M (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con NaOH acuoso y la mezcla

resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar **239b** en forma de un sólido de color amarillo (650 mg, 84 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 335.

Ejemplo 239c 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona **239c**

Una mezcla de **239b** (469 mg, 1,4 mmol), formaldehído acuoso al 37 % (4,0 g, 50 mmol), $NaBH_3CN$ (261 mg, 4,2 mmol) y cloruro de cinc 1 M en etoxietano (4 ml, 4,2 mmol) en metanol (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se añadió a agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **239c** en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, 83 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 349.

Ejemplo 239d Acetato de (4-(1-metil-5-(4-(1-metilazetidin-3-il)fenilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **239d**

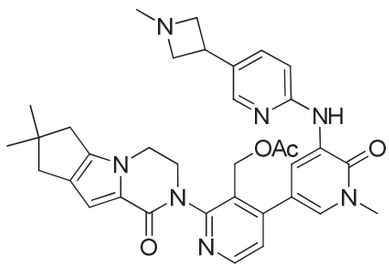
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **239c** (106 mg, 0,30 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (115 mg, 0,30 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), agua (1 ml) y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **239d** en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 49 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 607,3.

Ejemplo 239 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **239**

A una solución de **239d** (100 mg, 0,16 mmol) en propan-2-ol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml), y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (38 mg, 1,60 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **239** (22,5 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 566,4. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, solapado, 5H), 3,63-

3,58 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 240a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-{[5-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-il]amino}-6-oxopiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **240**



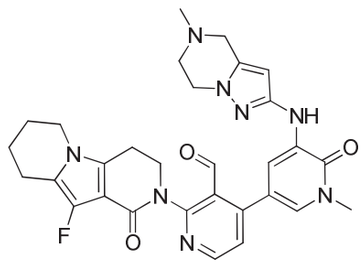
240a

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **239c** (106 mg, 0,30 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (119 mg, 0,30 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 0,031 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **240a** en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 48 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 622,7.

Ejemplo 240 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **240**

A una solución de **240a** (80 mg, 0,130 mmol) en propan-2-ol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml), y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (38 mg, 1,60 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **240** (24,3 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 580,4. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 1,5, 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, solapado, 5H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 241a 2-{10-Fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}-4- [1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído **241a**



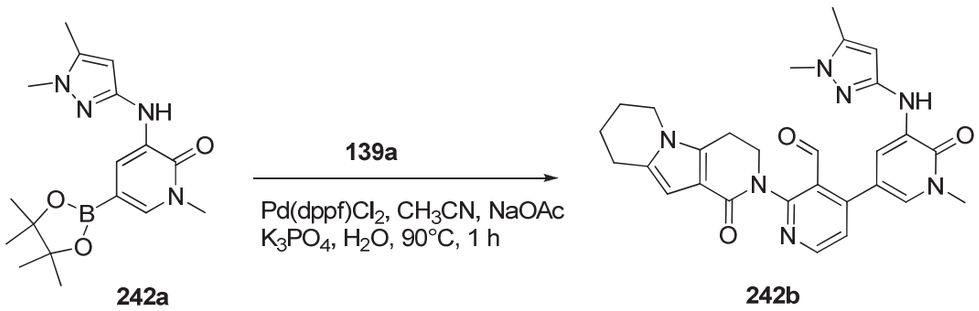
241a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (59,6 mg, 0,17 mmol), 1-metil -3-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **135a** (261,8 mg, 0,68 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25,0 mg, 0,030 mmol), Na_2CO_3 (54,1 mg, 0,51 mmol), DMF (6 ml), y agua (0,75 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **241a** (100 mg, pureza: 54 %, rendimiento: 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 571,3.

Ejemplo 241 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **241**

A la solución de **241a** (54,0 mg, 0,095 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (28,9 mg, 0,76 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0-25 °C durante 1,5 h. A continuación se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **241** (8,0 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 573,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 3H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,66-2,64 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 242a 3-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 -dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **242a**



242a **242b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **218a** (800 mg, 2,69 mmol, 1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,70 g, 6,73 mmol, 2,5 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (123 mg, 0,13 mmol, 0,05 eq.), X-Phos (128 mg, 0,27 mmol, 0,1 eq.), acetato potásico (528 mg, 5,38 mmol, 2,0 eq.), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:70 de metanol/diclorometano para proporcionar **242a** (740 mg, 79 %) en forma de un sólido de color verde. MS-ESI: $[M+H]^+$ 345,3.

Ejemplo 242b 4-(5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **242b**

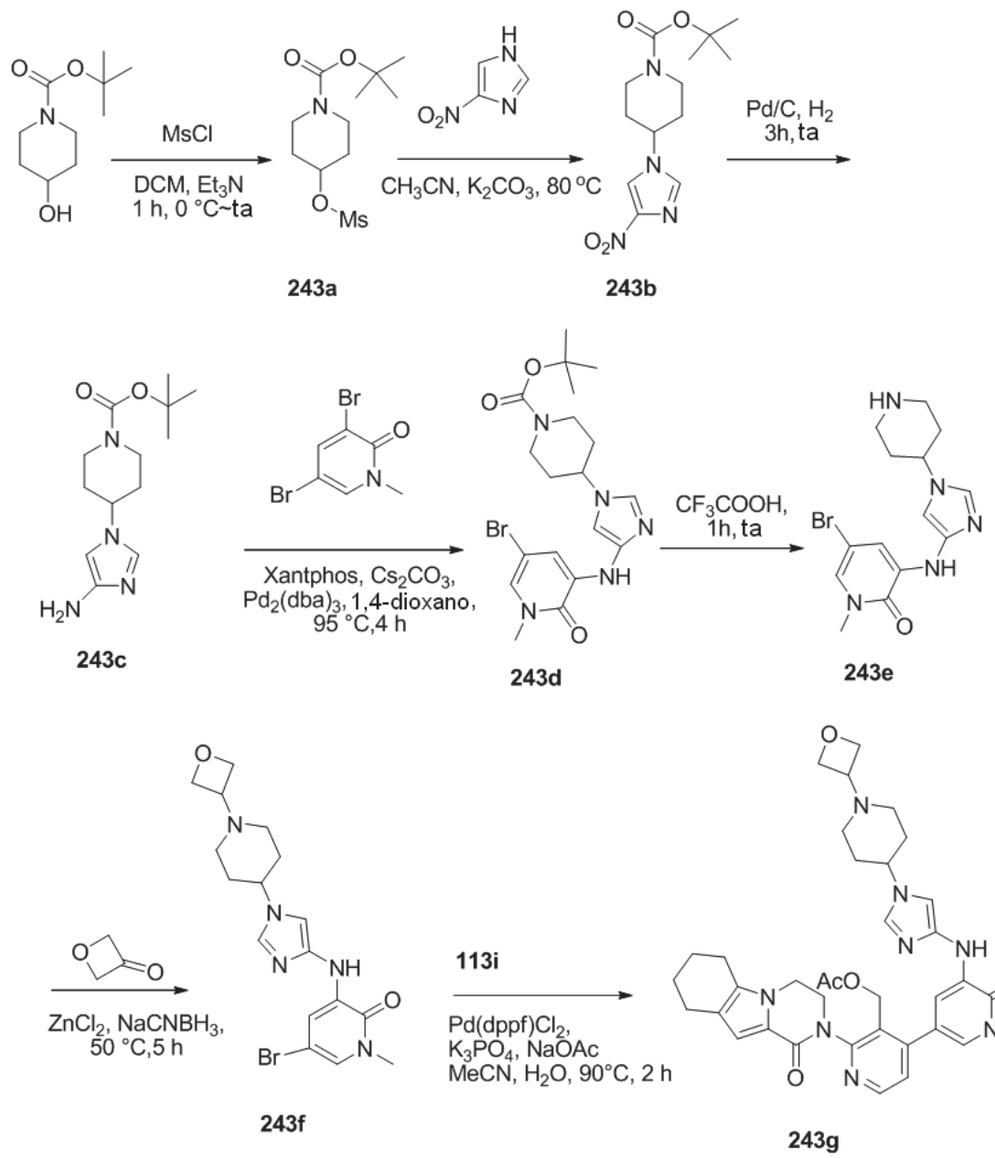
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **242a** (282 mg, 0,82 mmol, 1,5 eq.), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (180 mg, 0,55 mmol, 1,0 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg, 0,055 mmol, 0,1 eq.), acetato sódico (90 mg, 1,25 mmol, 2,0 eq.), K_3PO_4 (232 mg, 1,25 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (20 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **242b** (150 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 512,3.

Ejemplo 242 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **242**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **242b** (150 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq.), $NaBH_4$ (55 mg, 1,46 mmol, 5,0 eq.), y metanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **242** (100

mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04-8,03 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 243a 4-(Metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **243a**



A una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,0 g, 70,0 mmol) a 0 °C en trietilamina (9,9 g, 98 mmol) y diclorometano (100 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (11,2 g, 98,0 mmol). La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida

para proporcionar **243a**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (19,5 g, 100 %). MS-ESI: $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 224,1.

Ejemplo 243b 4-(4-Nitro-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **243b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **243a** (7,0 g, 25,1 mmol), DMF (120 ml), 4-nitro-1H-imidazol (2,80 g, 25,1 mmol) y K_2CO_3 (6,9 g, 50,2 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante una noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2:2:1 de acetato de etilo/éter de petróleo/diclorometano para proporcionar **243b** (2,4 g, 32,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 297,3.

Ejemplo 243c 4-(4-Amino-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **243c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **243b** (2,3 g, 7,8 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (10 % húmedo, 230 mg), y etanol (40 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **243c** (2,0 g, 95 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 267,2.

Ejemplo 243d 4-(4-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **243d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **243c** (2,3 g, 8,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,3 g, 8,6 mmol), tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (789 mg, 0,86 mmol), Xantphos (994 mg, 1,72 mmol), Cs_2CO_3 (5,6 g, 17,2 mmol) y 1,4-dioxano (80 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 95 °C durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para proporcionar **243d** en forma de un aceite sólido de color amarillo (2,3 g, 59 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 452,3.

Ejemplo 243e 5-Bromo-1-metil-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **243e**

Una mezcla de **243d** (2,2 g, 4,88 mmol) y ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida

para proporcionar **243e** en bruto (1,5 g, 88 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 352,2.

Ejemplo 243f 5-Bromo-1-metil-3-(1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **243f**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **243e** (2,2 g, 6,3 mmol), $NaBH_3CN$ (995 mg, 15,8 mmol), oxetan-3-ona (907 mg, 12,6 mmol), cloruro de cinc (2,1 g, 15,8 mmol) y metanol (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. A continuación la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1 % de trietilamina en metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **243f** en forma de un sólido de color amarillo (800 mg, 62 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 408,2.

Ejemplo 243g Acetato de (4-(1-metil-5-(1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **243g**

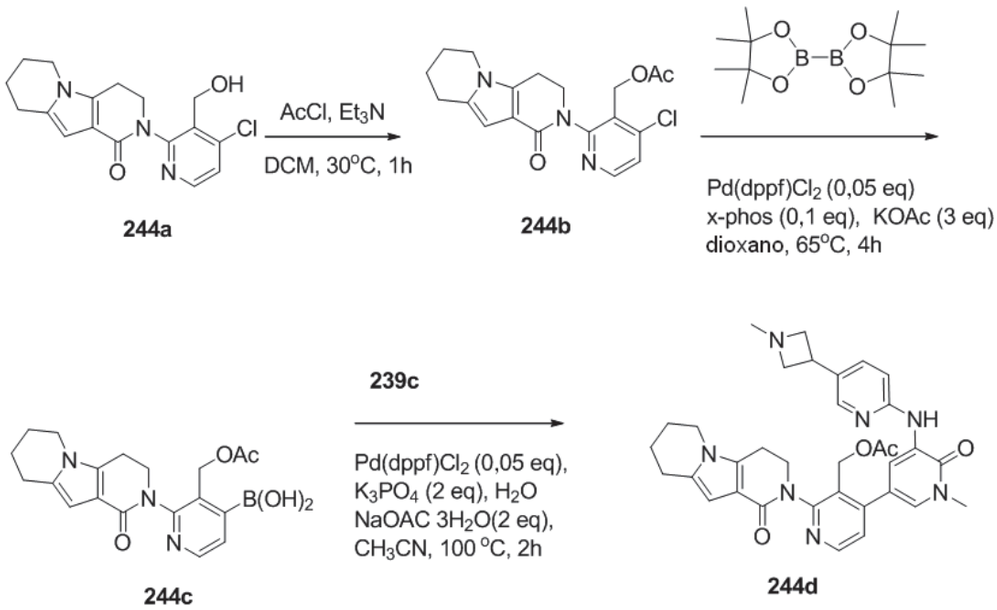
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **243f** (300 mg, 0,74 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (567 mg, 1,48 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (60,5 mg, 0,074 mmol), K_3PO_4 (314 mg, 1,48 mmol), acetato sódico (201 mg, 1,48 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de diclorometano/metanol que contenía un 0,5 % de trietilamina para proporcionar **243g** en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 20 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 667,4.

Ejemplo 243 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **243**

Una mezcla de **243g** (80 mg, 0,12 mmol) e hidróxido de litio (100 mg, 2,4 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (2:2:1, 8 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. A continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC

preparativa en fase inversa para proporcionar **243** (28,0 mg, 30 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 625,4. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,14 (s a, 1H), 4,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,43-4,40 (m, 4H), 4,23-4,11 (m, 3H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,77-2,76 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 6H), 1,79-1,78 (m, 2H),1,69-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 244a 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **244a**



A una solución de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (30 ml) se añadió borohidruro sódico (380 mg, 9,0 mmol) a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h y se inactivó con agua (10 ml). A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar **244a** en forma de un sólido de color amarillo (920 mg, 92 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 332,3.

Ejemplo 244b Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **244b**

A una mezcla de **244a** (900 mg, 2,7 mmol) y trietilamina (810 mg, 8,1 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió cloruro de acetilo (630 mg, 8,1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar **244b** en forma de un sólido de color blanco (900 mg, 90 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 374,2.

Ejemplo 244c Ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **244c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **244b** (900 mg, 2,4 mmol), Pin_2B_2 (3,05 g, 12 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (98 mg, 0,12 mmol), X-phos (114 mg, 0,24 mmol), acetato potásico (720 mg, 7,2 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con 5:1 de éter de petróleo/acetato de etilo (10 ml) para proporcionar **244c** en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, pureza: 60 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 384,1.

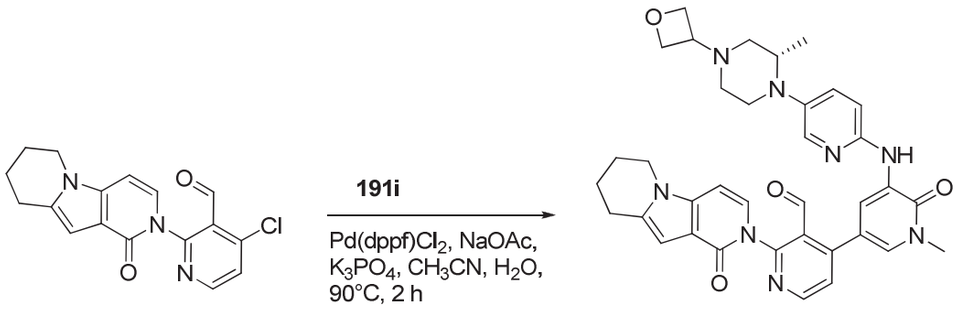
Ejemplo 244d Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **244d**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **239c** (140 mg, 0,40 mmol), **244c** (230 mg, 0,60 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0,020 mmol), K_3PO_4 (180 mg, 0,80 mmol), acetato sódico·$3H_2O$ (120 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **244d** en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 43 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 608,3.

Ejemplo 244 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **244**

Una mezcla de **244d** (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (60 mg, 1,5 mmol) en THF/*i*-propanol (5:3, 8 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (3 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **244** (25 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 566,4. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,84-2,83 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H).

Ejemplo 245a 4-Cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **245a**



245a **245b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112d** (1,48 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (3,48 g, 15,8 mmol, 2,0 eq.), CuI (1,50 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (2,13 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), K_2CO_3 (2,18 g, 15,8 mmol, 2,0 eq.) y dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:2 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **245a** (550 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 328,1.

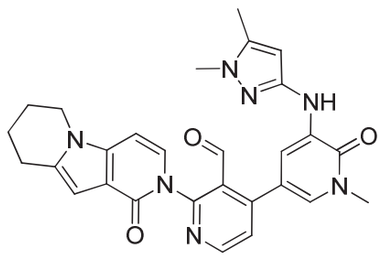
Ejemplo 245b 4-Fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-2(3H)-il)benzaldehído **245b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **245a** (140 mg, 0,42 mmol, 1,0 eq.), (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191i** (308 mg, 0,63 mmol, 1,5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0,042 mmol, 0,1 eq.), acetato sódico (70 mg, 0,84 mmol, 2,0 eq.), K_3PO_4 (175 mg, 0,84 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (20 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **245b** (100 mg, 36 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 647,4.

Ejemplo 245 (*S*)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **245**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **245b** (100 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq.), $NaBH_4$ (29 mg, 0,77 mmol, 5,0 eq.), y metanol (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **245** (80 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 649,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69-8,68 (m, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,34-4,27 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,69-3,68 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H).

Ejemplo 246a 4-(5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **246a**



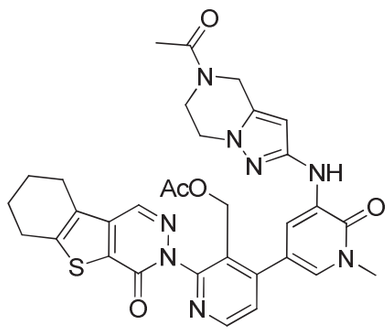
246a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **245a** (130 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq.), 3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **218a** (600 mg, 1,75 mmol, 4,0 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (32 mg, 0,040 mmol, 0,1 eq.), acetato sódico (64 mg, 0,78 mmol, 2,0 eq.), K_3PO_4 (165 mg, 0,78 mmol, 2,0 eq.), acetonitrilo (15 ml), y agua (1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/etanol para proporcionar **246a** (38 mg, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 510,3.

Ejemplo 246 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **246**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **246a** (38 mg, 0,074 mmol, 1,0 eq.), $NaBH_4$ (29 mg, 0,37 mmol, 5,0 eq.), y metanol (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 512,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,58-6,57 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 247a Acetato de {4-[5-({5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il}metilo **247a**



247a

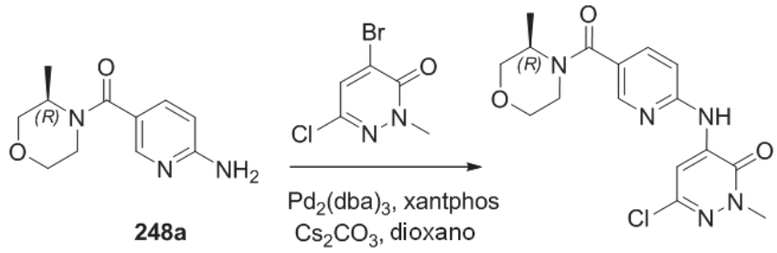
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin -2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c** (183 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-4-il}borónico **230i** (200 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (37 mg, 0,05 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para proporcionar **247a** en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 31 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 641,2.

Ejemplo 247 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **247**

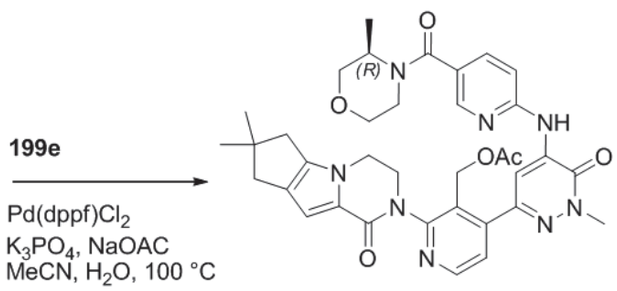
Una mezcla de acetato de {4-[5-({5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il}metilo **247a** (100 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de litio (96 mg, 4,0 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (2:2:1,10 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. A continuación la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **247** (51 mg, 53 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 599,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, T = 80 °C) δ 8,54-8,51 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 4H).

Ejemplo 248a (*R*)-(6-Aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona **248a**

A una solución de (*R*)-3-metilmorfolina (2,02 g, 20 mmol) en etanol (25 ml) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida **(**EDCI) (3,33 g, 17,4 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBt) (2,35 g, 17,4 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (2,0 g, 14,5 mmol). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la suspensión de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **248a** en forma de un sólido de color blanco (1,6 g, 36 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 222,3.



248a **248b**



248c

Ejemplo 248b 6-Cloro-2-metil-4-[(5-{[(*3R*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-2,3-dihidropiridazin-3-ona **248b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), **248a** (330 mg, 1,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (446 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (978 mg, 3,0 mmol), Xantphos (88 mg, 0,15 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (68 mg, 0,075 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1 a 1:2) para proporcionar **248b** (430 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 364,3.

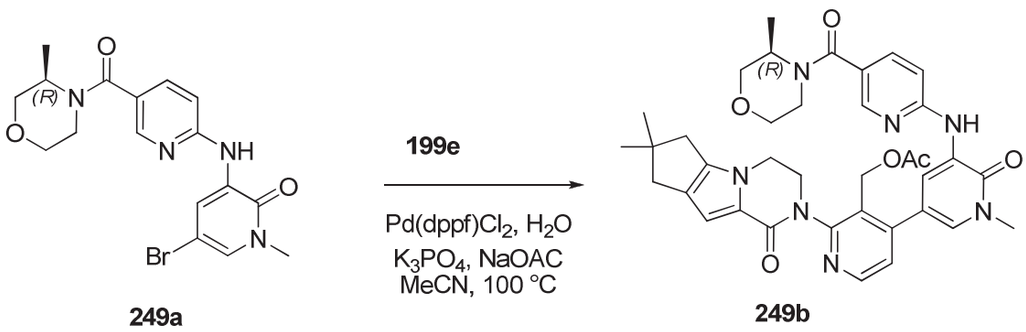
Ejemplo 248c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-{[(*3R*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo **248c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **248b** (364 mg, 1,0 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (596 mg, 1,5 mmol), K_3PO_4 (424 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (73 mg, 0,10 mmol), acetato sódico (164 mg, 2,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 50:1) para proporcionar **248c** (250 mg, 37 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 681,3.

Ejemplo 248 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **248**

A una solución de **248c** (250 mg, 0,37 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (2,5/2/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (86 mg, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **248** (110 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 639,3. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ 8,85 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 4H), 4,02-3,88 (m, solapado, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 249a (*R*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino) piridin-2(1H)-ona **249a**



249a **249b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), (*R*)-(6-aminopiridin-3-il) (3-metilmorfolino)metanona **248a** (332 mg, 1,5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (480 mg, 1,8 mmol) y carbonato de cesio (978 mg, 3,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 3 minutos, se añadieron Xantphos (87 mg, 0,15 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (69 mg, 0,075 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 50 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1 a 1:2) para proporcionar **249a** (430 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 407,3.

Ejemplo 249b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-{[(*3R*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **249b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **249a** (407 mg, 1,0 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (800 mg, 2,0 mmol), K_3PO_4 (424 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (73 mg, 0,1 mmol), acetato sódico (164 mg, 2,0 mmol), acetonitrilo (8 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (20 ml $\times$ 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **249b** (200 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 680,1.

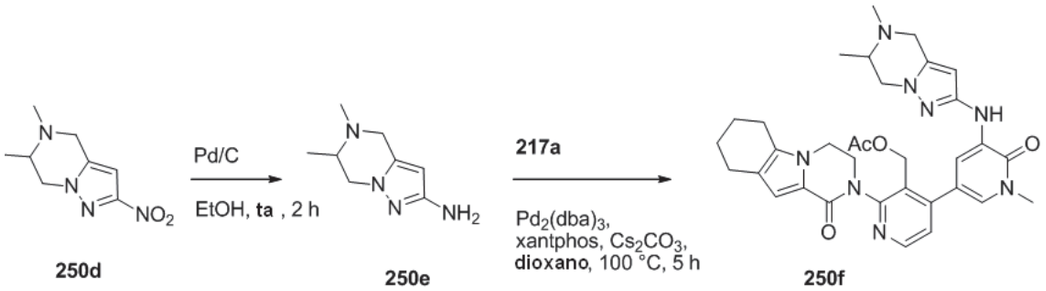
Ejemplo 249 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **249**

A una solución de **249b** (204 mg, 0,30 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(3/3/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (72 mg, 3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1 % de NH_4HCO_3 en agua, B: acetonitrilo) para proporcionar **249** (85 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 638,3. RMN ^{1}H (500 MHz, MeOD) δ 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,40-4,27 (m, 4H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,74 (S, 3H), 3,55-3,46 (m, solapado, 4H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 250a 1-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol **250a**



250a 250b 250c



250d 250e 250f

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con (3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol (0,57 g, 4,0 mmol), Cs_2CO_3 (261 mg, 0,8 mmol) y 2-metiloxirano (20 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (100 ml). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de

diclorometano/metanol para proporcionar **250a** (0,40 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 202,3.

Ejemplo 250b 1-(5-(Bromometil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol **250b**

A una mezcla de **250a** (4,0 g, 20,0 mmol) en cloroformo (100 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución de $POBr_3$ (22,9 g, 80 mmol) en cloroformo (20 ml) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. A continuación se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua. La fase orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **250b** (3,3 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 264,1.

Ejemplo 250c 1-(5-((Metilamino)metil)-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol **250c**

A una solución de **250b** (3,0 g, 11,4 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió una solución de CH_3NH_2 (3,0 g, 34,2 mmol, 35 % en agua). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **250c** (1,9 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 215,3.

Ejemplo 250d 5,6-Dimetil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **250d**

A una mezcla de **250c** (1,129 g, 5,27 mmol) y trifenilfosfina (4,14 g, 15,8 mmol) en THF anhidro (40 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución de azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD) (3,19 g, 15,8 mmol) en THF (15 ml) durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 h. A continuación la mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar **250d** (0,83 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 197,2.

Ejemplo 250e 5,6-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **250e**

A una solución de **250d** (550 mg, 2,8 mmol) en metanol (20 ml) se añadió Ni Raney (aproximadamente 600 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para

proporcionar **250e** en forma de un sólido de color amarillo (400 mg, 86 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 167,3.

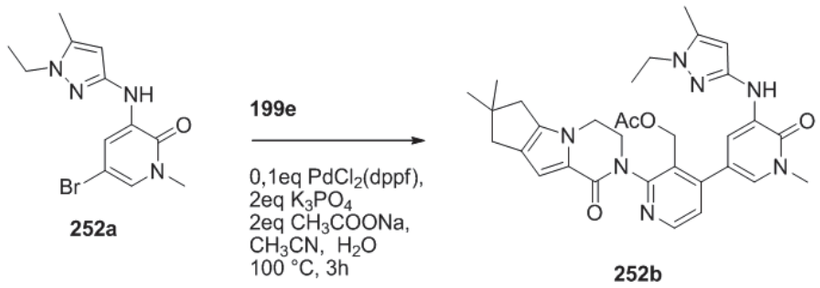
Ejemplo 250f Acetato de (4-(5-(5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **250f**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217a** (525 mg, 1,0 mmol), **250e** (166 mg, 1,0 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (116 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar **250f** (80 mg, 13 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 611,4.

Ejemplo 250 2-[4-[5-[(5,6-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **250**

A una solución de **250f** (75 mg, 0,123 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (4/2/2 ml) se añadió hidróxido de litio (15 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **250** en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 57 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 569,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,03 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 3H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 252a 5-Bromo-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **252a**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **115a** (800 mg, 2,83 mmol), bromoetano (216 mg, 1,98 mmol), K_2CO_3 (780 mg, 5,66 mmol) y DMF (20 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante una noche. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **252a** en forma de un sólido de color rojo (298 mg, 37 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 311,0. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 252b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **252b**

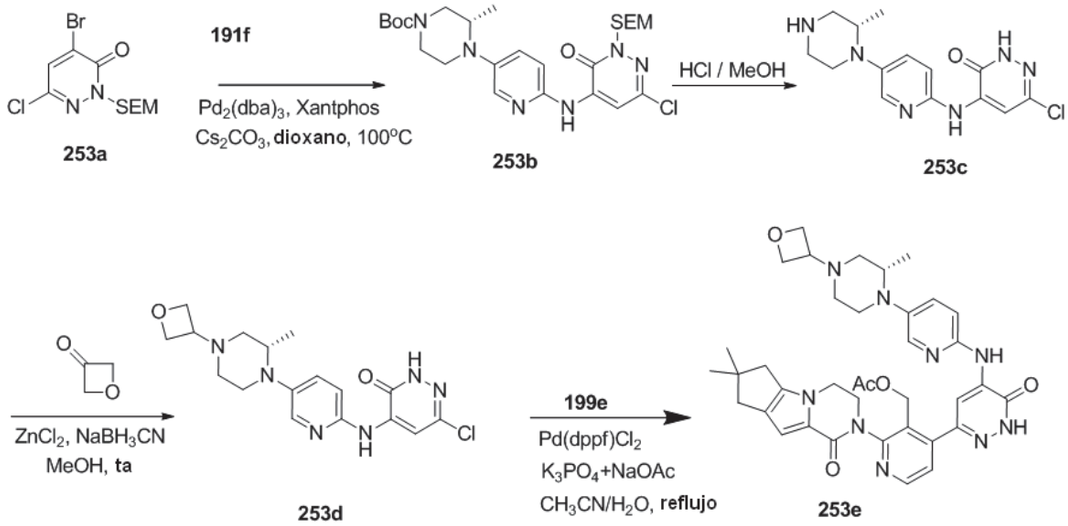
Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con **252a** (200 mg, 0,64 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (309 mg, 0,64 mmol), $PdCl_2$(dppf) (52,5 mg, 0,060 mmol), K_3PO_4 (333 mg, 1,29 mmol), acetato sódico (105 mg, 1,29 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **252b** en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 27,6 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 584,3.

Ejemplo 252 3-[4-[5-[(1-Etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **252**

Una mezcla de **252b** (120 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio (23 mg, 0,82 mmol) en THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml), y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **252** (52 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 542,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 9,06 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1 H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,97 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,93-3,85 (m, 3H), 3,59 (s, 3 H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,19 (s, 3 H), 1,27-1,23 (m, solapado, 9 H).

Ejemplo 253a 4-Bromo-6-cloro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-ona **253a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con DMF anhidra (150 ml) y 4-bromo-6-cloro-piridazin-3(2H)-ona (10,0 g, 47,8 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico. La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Después de este tiempo, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (11,9 g, 71,6 mmol) y el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó a continuación con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 300 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **253a** con un 56 % de rendimiento (9,00 g) en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 0,96 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 0,01 (s, 9H).

Ejemplo 253b (*S*)-4-(6-(6-Cloro-3-oxo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **253b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **191f** (580 mg, 2,0 mmol), **253a** (1,36 g, 4,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (180 mg, 0,20 mmol), Xantphos (230 mg, 0,40 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,0 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se

evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **253b** (1,0 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 551,2.

Ejemplo 253c (*S*)-6-Cloro-4-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **253c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con **253b** (551 mg, 1,0 mmol), HCl concentrado (2 ml), y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar **253c**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 321,1.

Ejemplo 253d (*S*)-6-Cloro-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **253d**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **253c** (321 mg, 1,0 mmol), 3-oxetanona (142 mg, 2,0 mmol), $NaBH_3CN$ (125 mg, 2,0 mmol), $ZnCl_2$ (272 mg, 2,0 mmol) y metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) al residuo y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar **253d** (210 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 377,3.

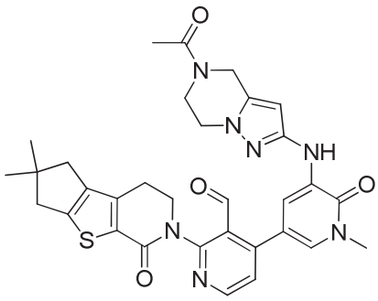
Ejemplo 253e Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-({5-[(*2S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6- dihidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **253e**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **253d** (172 mg, 0,46 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (0,91 g, 2,29 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (195 mg, 0,92 mmol), acetato sódico (75 mg, 0,050 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **253e** (100 mg, 31 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 694,3.

Ejemplo 253 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **253**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **253e** (92 mg, 0,13 mmol), hidróxido de litio (16 mg, 0,65 mmol), THF (2 ml), *i*-propanol (2 ml), y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **253** (22 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 652,2. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 3,0 Hz, 5,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,74-4,68 (m, 3H), 4,65-4,58 (m, 3H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 3H), 2,53-2,47 (m, 4H), 2,40-2,33 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 254a 4-[5-({5-Acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **254a**



254a

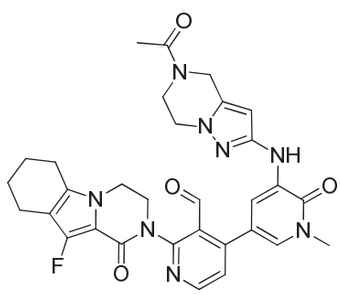
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d** (344 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **109a** (202 mg, 0,56 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0,028 mmol), K_3PO_4 (235 mg, 1,11 mmol), acetato sódico (91 mg, 1,11 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **254a**

(400 mg, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 612,3.

Ejemplo 254 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **254**

A una solución de **254a** (98 mg, 0,16 mmol) en metanol y diclorometano se añadió $NaBH_4$ (13 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **254** (53 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 613,9. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, T = 80 °C) δ 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 3H), 4,46-4,45 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,53-2,55 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 255a 4-(5-(5-Acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **255a**



255a

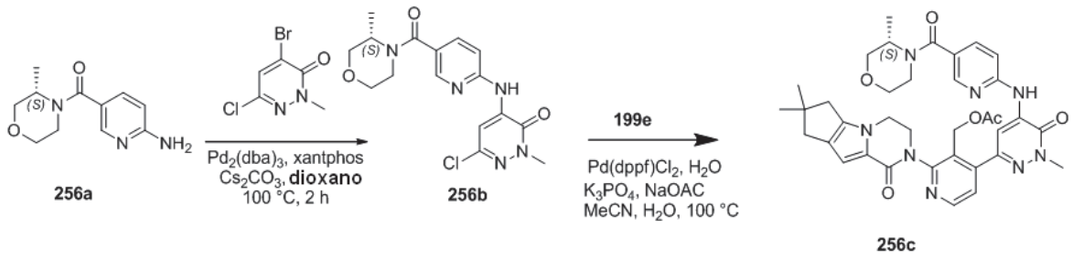
Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 246, y partiendo de 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (200 mg, 0,575 mmol) y 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d** (356 mg, 0,863 mmol), se obtuvo **255a** en forma de un aceite de color rojo (320 mg, 93 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 599,3.

Ejemplo 255 2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **255**

Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 254, y partiendo de **255a** (200 mg, 0,334 mmol), se obtuvo **255** en forma de un sólido de color blanco (55,5

mg, 28 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 601,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, T = 80 °C) δ 8,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,70-4,63 (m, 3H), 4,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,10-3,86 (m, solapado, 8H), 3,58 (s, 3H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,79-1,67 (m, 4H).

Ejemplo 256a (*S*)-(6-Aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona **256a**



A una solución de (*S*)-3-metilmorfolina (1,5 g, 15,0 mmol) en etanol (20 ml) se añadió EDCI (3,33 g, 17,4 mmol), HOBt (2,35 g, 17,4 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (2,07 g, 15,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, la suspensión resultante se filtró. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo hasta acetato de etilo solo para proporcionar **256a** (1,0 g, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: 222,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 256b (*S*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolina-4-carbonil piridina-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **256b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (10 ml), **256a** (111 mg, 0,50 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (134 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (326 mg, 1,0 mmol), Xantphos (29 mg, 0,05 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,025 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1 a 1:2) para proporcionar **256b** (140 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 364,3.

Ejemplo 256c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-{[(*3S*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo **256c**

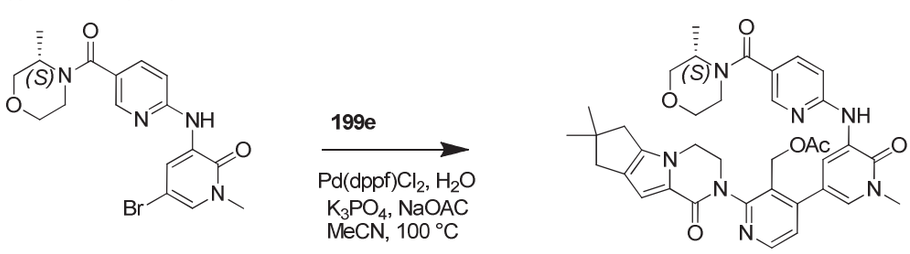
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **256b** (140 mg, 0,38 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (159 mg, 0,40 mmol), K_3PO_4 (85 mg, 0,40 mmol), acetato

sódico (33 mg, 0,40 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenodicloropaladio (II) (15 mg, 0,020 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 2,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **256c** (90 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 681,3.

Ejemplo 256 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **256**

A una solución de **256c** (90 mg, 0,13 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(2,0/1/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (31 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **256** (40 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 639,3. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ 8,86 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 4H), 4,02-3,88 (m, solapado, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 257 (*S*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **257a**



257a **257b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (*S*)-(6-aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona (222 mg, 1,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después

de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (46 mg, 0,050 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 30 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1 a 1:2) para proporcionar **257a** (280 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 407,3.

Ejemplo 257b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-{[(*3S*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **257b**

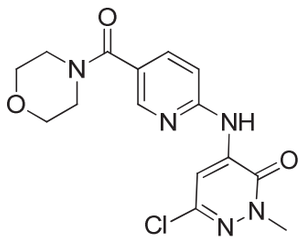
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **257a** (203 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (640 mg, 1,6 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (18 mg, 0,025 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **257b** (160 mg, 47 %) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 680,1.

Ejemplo 257 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **257**

A una solución de **257b** (157 mg, 0,23 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (2/2/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (55 mg, 2,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1 ‰ de NH_4HCO_3 en agua; B: acetonitrilo) para proporcionar **257** (52 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI:

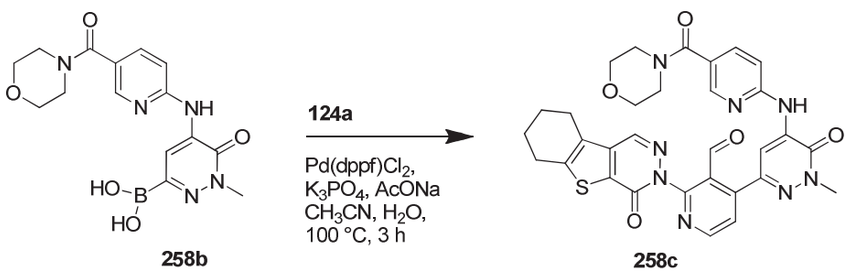
$[M+H]^+$ 668,3. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ 8,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 4H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,74-3,66 (m, solapado, 5H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 258a 6-Cloro-2-metil-4-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona **258a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)-metanona (2,07 g, 10,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **111a** (3,35 g, 15,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (915 mg, 1,0 mmol), Xantphos (578 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 8 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar **258a** (2,45 g, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 350,1.

Ejemplo 258b Ácido 1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6- dihidropiridazin-3-ilborónico **258b**



258b **258c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **258a** (2,0 g, 5,73 mmol, 1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7,56 g, 28,6 mmol, 5,0 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (465 mg, 0,57 mmol, 0,1 eq.), X-Phos (461 mg, 1,14 mmol, 0,2 eq.), acetato potásico (1,11 g, 11,4 mmol, 2,0 eq.), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a

presión reducida y el residuo resultante se lavó con 1:3 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **258b** (1,70 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: $[M+H]^+$ 360,1.

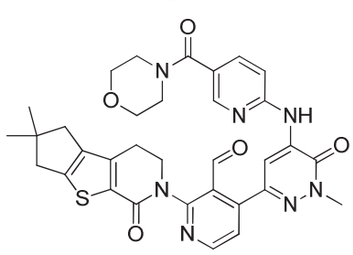
Ejemplo 258c 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il} piridina-3-carbaldehído **258c**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldehído **124a** (100 mg, 0,29 mmol), **258b** (128 mg, 0,36 mmol), $PdCl_2$(dppf) (24 mg, 0,031 mmol), K_3PO_4 (123 mg, 0,58 mmol), acetato sódico (57 mg, 0,58 mmol), acetonitrilo (30 ml), y agua (3 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **258c** en forma de un sólido de color amarillo (45 mg, 25 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 625,2.

Ejemplo 258 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **258**

Una mezcla de **258c** (45 mg, 0,071 mmol), $NaBH_4$ (8 mg, 0,21 mmol) y metanol (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **258** (24 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 627,2. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,52-4,35 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 8H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H),1,94-1,83 (m, 4H).

Ejemplo 259a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxopiridazin-3-il]piridina-3-carbaldehído **259a**



259a

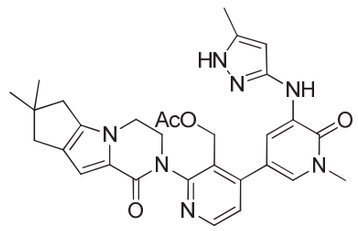
Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-

il}piridina-3-carbaldehído **109a** (144 mg, 0,40 mmol), ácido 1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilborónico **258a** (215 mg, 0,60 mmol), $PdCl_2$(dppf) (16 mg, 0,020 mmol), trihidrato de K_3PO_4 (207 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (66 mg, 0,80 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (1,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **259a** en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 30 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 640,3.

Ejemplo 259 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **259**

Una mezcla de **259a** (80 mg, 0,12 mmol), $NaBH_4$ (14 mg, 0,36 mmol) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se inactivó con salmuera (5 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **259** en forma de un sólido de color blanco (38 mg, 49 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 642,8. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,65-4,59 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 8H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 260a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **260a**



260a

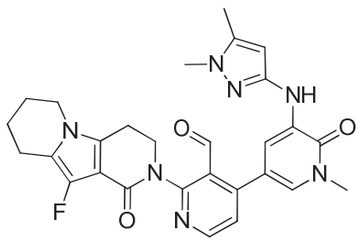
Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1*H*)-ona **218a** (201 mg, 0,71 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (282 mg, 0,71 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (51 mg, 0,07 mmol), K_3PO_4 (301 mg, 1,42 mmol), acetato sódico (116 mg, 1,42 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A

continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:20 de metanol/diclorometano para proporcionar **260a** en forma de un sólido de color rojo (150 mg, 38 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,3.

Ejemplo 260 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **260**

Una mezcla de **260a** (150 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio (13 mg, 0,54 mmol) en THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml), y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **260** (28 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,76 (s, 1 H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,07-8,05 (m, 2 H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,95-4,93 (m, 1 H), 4,48-4,39 (m, 2 H), 4,22-4,18 (m, 3 H), 3,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 2,64-2,56 (m, 2 H), 2,36-2,34 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,22 (s, 6 H).

Ejemplo 261a 4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{10-fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}piridina-3-carbaldehído **261a**



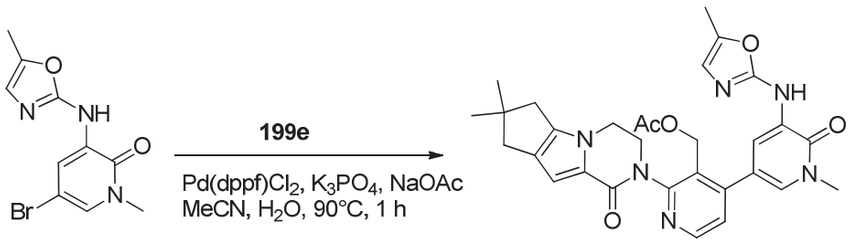
261a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (97 mg, 0,28 mmol), 3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **218a** (192,6 mg, 0,56 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54,9 mg, 0,060 mmol), tri(ciclohexil)fosfina (50,2 mg, 0,18 mmol), Cs_2CO_3 (182,6 mg, 0,56 mmol), dioxano(8 ml), y agua (0,25 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 35:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **261a** (90 mg, 61 %) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 530,2.

Ejemplo 261 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **261**

A una solución de **261a** (90,0 mg, 0,17 mmol) en metanol (5 ml) se añadió borohidruro sódico (64,6 mg, 1,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 0,5 h. A continuación se inactivó con agua (2 ml) y se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **261** (47,0 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 532,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 1H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 262a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metiloxazol-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **262a**



262a **262b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-metiloxazol-2-amina (276 mg, 2,82 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (753 mg, 2,82 mmol), tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (256 mg, 0,28 mmol), Xantphos (324 mg, 0,56 mmol), Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,64 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 92 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **262a** en forma de un sólido de color blanco (702 mg, 88 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 284,1.

Ejemplo 262b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il} -4-{1-metil-5-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il} piridin-3-il)metilo **262b**

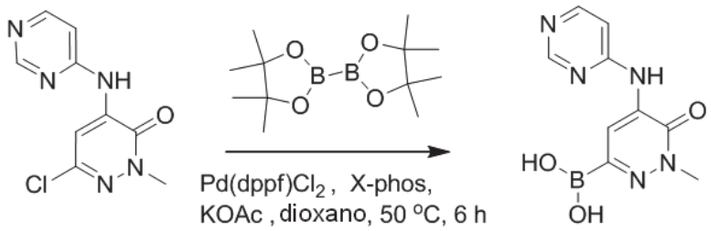
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **262a** (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo [6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (421 mg, 1,06 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0,050 mmol),

K_3PO_4 (225 mg, 1,06 mmol), acetato sódico (87 mg, 1,06 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar **262b** en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 34 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,9.

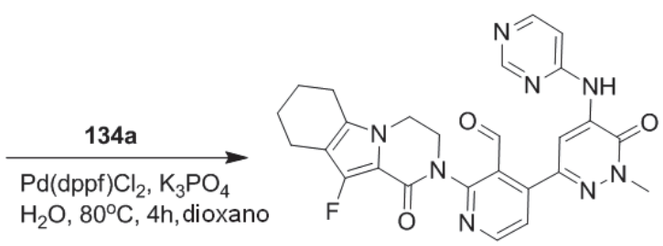
Ejemplo 262 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **262**

Una mezcla de **262b** (100 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de litio (108 mg, 4,5 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (4/4/2 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **262** en forma de un sólido de color blanco (21,0 mg, 23 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 515,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,24-4,14 (m, 3H), 3,84 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 263a 6-Cloro-2-metil-4-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **263a**



263a **263b**



263c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (150 ml), pirimidin-4-amina (1,7 g, 18,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (4,0 g, 18,0

mmol) y carbonato de cesio (11,74 g, 36,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (1,04 g, 1,8 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (823 mg, 0,9 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 50 ml). El filtrado combinado se concentró y el residuo se lavó con acetonitrilo (5 ml) para proporcionar **263a** (2,99 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS: $[M+H]^+$ 238.

Ejemplo 263b Ácido 1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il-borónico **263b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **263a** (500 mg, 2,11 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,68 g, 10,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (170 mg, 0,20 mmol), X-phos (170 mg, 0,40 mmol), acetato potásico (410 mg, 4,21 mmol), y dioxano (30 ml). El sistema se sometió a 3 ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se agitó a 50 °C durante 6 h. LCMS indicó que **263a** se convirtió totalmente en **263b**.

Ejemplo 263c 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il)nicotinaldehído **263c**

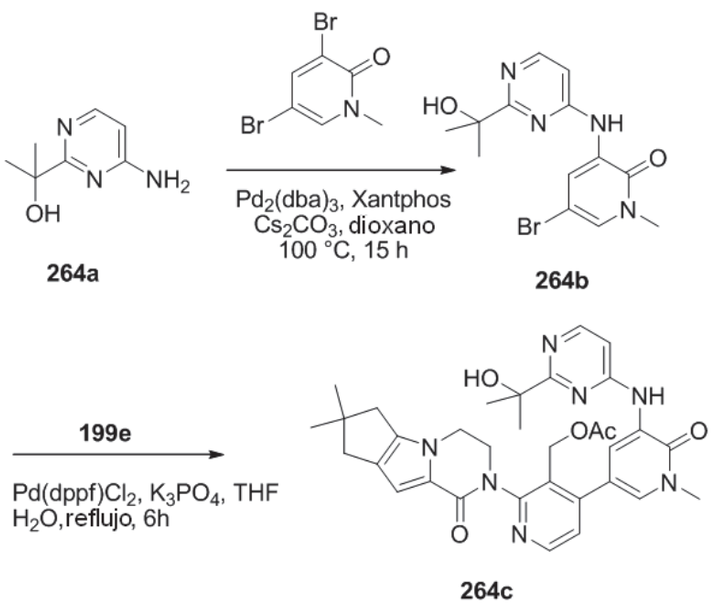
A una mezcla de **263b** a temperatura ambiente se añadió 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (300 mg, 0,90 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (170 mg, 0,20 mmol), K_3PO_4 (103 mg, 0,40 mmol) y agua (2 ml). El sistema se sometió a 3 ciclos de vacío/lavado abundante con argón de nuevo y se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml), y se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (40:1 a 20:1) para proporcionar **263c** en forma de un sólido de color amarillo (210 mg, 45 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 515,3.

Ejemplo 263 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **263**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **263c** (100 mg, 0,19 mmol), $NaBH_4$ (30 mg, 0,78 mmol) y metanol (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación se diluyó con agua (30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y el extracto de diclorometano combinado se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en

fase inversa para proporcionar **263** en forma de un sólido de color blanco (67 mg, 68 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 517,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,0, 6,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,43-2,41 (m 2H), 1,781,76 (m, 2 H), 1,69-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 264a 2-(4-Aminopirimidin-2-il)propan-2-ol **264a**



A una solución de 4-aminopirimidina-2-carboxilato de etilo (840 mg, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) enfriada a -20 °C se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (8,5 ml, 25,0 mmol, 3,0 M) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante otras 2 h. A continuación se inactivó con NH_4Cl saturado (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (5 x 40 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash en fase inversa para proporcionar **264a** en forma de un sólido de color amarillo (240 mg, 32 %) MS-ESI: $[M+H]^+$ 154,1.

Ejemplo 264b 5-Bromo-3-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **264b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **264a** (300 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (182 mg, 0,20 mmol), Xantphos (231 mg, 0,40 mmol), Cs_2CO_3 (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol (40:1) y se purificó adicionalmente por Combiflash en fase inversa para proporcionar **264b** en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 30 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 339,0.

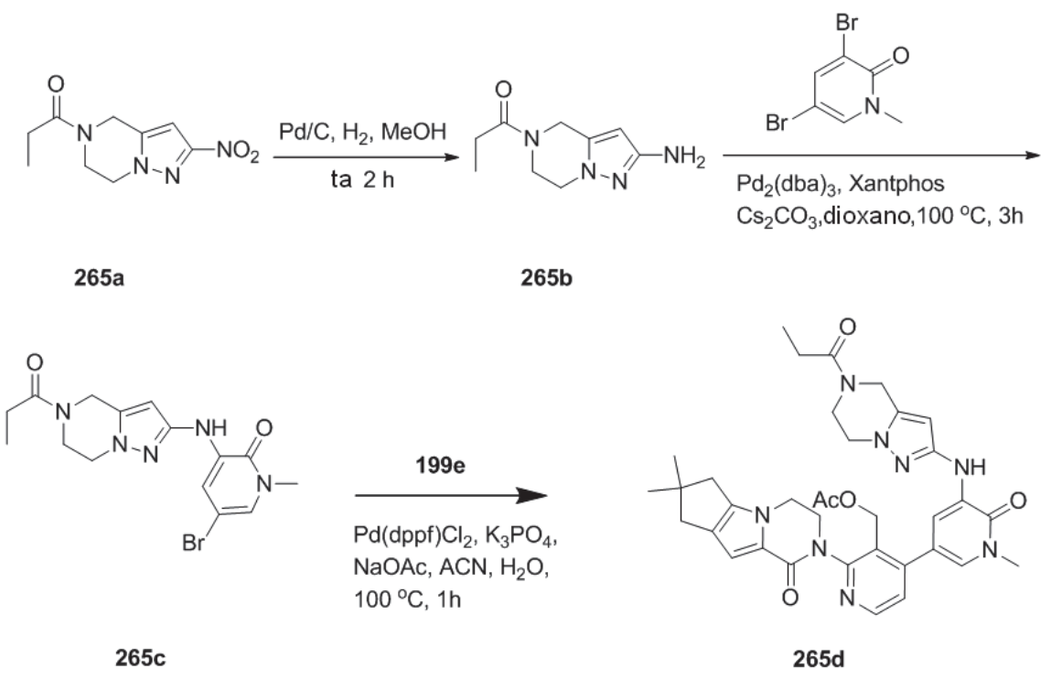
Ejemplo 264c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)piridin-3-il)metilo **264c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **264b** (170 mg, 0,50 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml), y tetrahidrofurano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **264c** en forma de un sólido de color pardo (200 mg, 54 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 612,3.

Ejemplo 264 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **264**

A una solución de **264c** (170 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (64 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 2 h. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **264** (86 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 570,1. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,14 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,48-4,42 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, solapado, 3H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (s, solapado, 6H).

Ejemplo 265a 1-(2-Nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propan-1-ona **265a**



A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **209a** (200 mg, 1,19 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió Et_3N (240 mg, 2,38 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de cloruro de propionilo (121 mg, 1,31 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **265a** (260 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 225,0.

Ejemplo 265b 1-(2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propan-1-ona **265b**

A una solución de **265a** (260 mg, 1,16 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd al 10 %/C (26 mg). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con H_2. Después de agitar durante 2 h, el análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **265b** en forma de un sólido de color amarillo (225 mg, 99 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 195,1.

Ejemplo 265c 5-Bromo-1-metil-3-(5-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **265c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **265b** (200 mg, 1,03 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (414 mg, 1,55 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47 mg, 0,052 mmol),

Xantphos (60 mg, 0,103 mmol), Cs_2CO_3 (671,6 mg, 2,06 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 80:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **265c** (280 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 380,2.

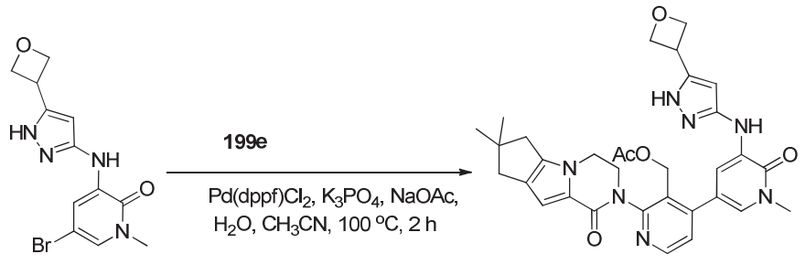
Ejemplo 265d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-({5-propanoil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **265d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **265c** (200 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (834 mg, 2,10 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (19 mg, 0,0263 mmol), K_3PO_4 (223 mg, 1,052 mmol), acetato sódico (86 mg, 1,052 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **265d** (100 mg, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 653,3.

Ejemplo 265 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-propanoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **265**

A una solución de **265d** (100 mg, 0,153 mmol) en THF (3 ml), *i*-propanol (3 ml), y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (37 mg, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **265** (50 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 611,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6, T = 80 °C) δ 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,46-4,44 (m, 2H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, solapado, 5H), 3,58 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 4H), 1,22 (s, 6H), 1,03 (t, *J* = 12,0 Hz, 3H).

Ejemplo 266a 5-Bromo-1-metil-3-((5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2(1H)-ona **266a**



Siguiendo el esquema de reacción de la Figura 26, se preparó **266a**.

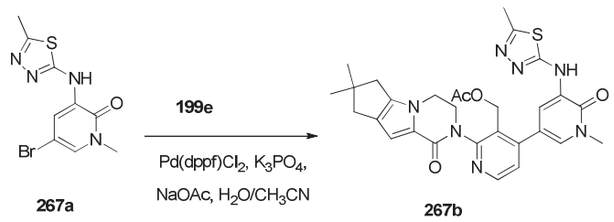
Ejemplo 266b Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-1-metil-5-((5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo **266b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **266a** (33 mg, 0,10 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (60 mg, 0,15 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (7 mg, 0,010 mmol), K_3PO_4 (42 mg, 0,20 mmol), acetato sódico (16 mg, 0,20 mmol), acetonitrilo (6 ml), y agua (0,1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **266b** en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 28 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 598,4.

Ejemplo 266 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **266**

Una mezcla de **266b** (15 mg, 0,025 mmol) e hidróxido de litio (6 mg, 0,25 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **266** (4,5 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,07-5,04 (m, 2H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 3H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 267a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)piridin-2(1*H*)-ona **267a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,15 g, 10,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (4,00 g, 15,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (916 mg, 1,0 mmol), Xantphos (1,16 g, 2,0 mmol), Cs_2CO_3 (6,52 g, 20,0 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **267a** (2,2 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 301,2.

Ejemplo 267b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **267b**

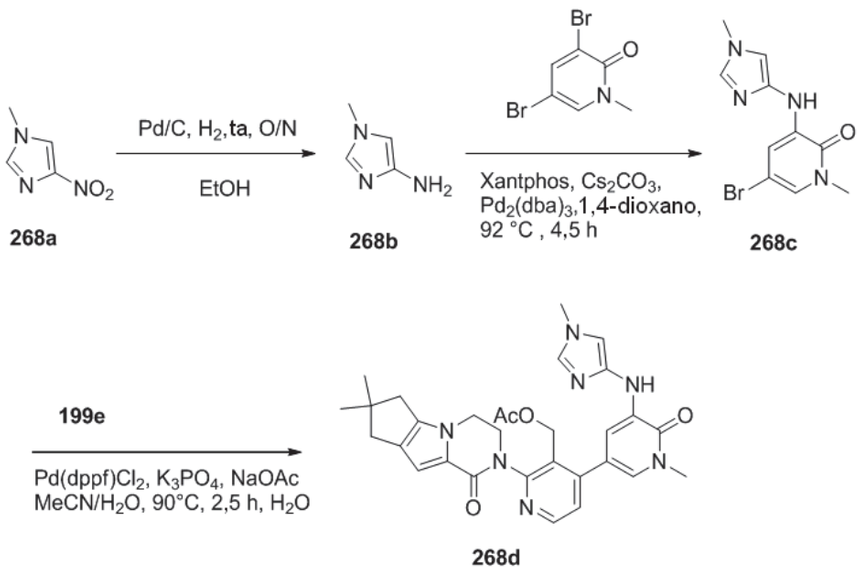
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **267a** (150 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (640 mg, 1,5 mmol), $PdCl_2$(dppf) (37 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **267b** (80 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 574,2.

Ejemplo 267 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **267**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó **267b** (80 mg, 0,14 mmol), hidróxido de litio (17 mg, 0,70 mmol), THF (2 ml), *i*-propanol (2 ml), y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con diclorometano (10 ml × 3) y la fase orgánica combinada se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **267** (32 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 532,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,45-4,37 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 3H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 1,17 (s, 6H).

Ejemplo 268a 1-Metil-4-nitro-1H-imidazol **268a**



268a **268b** **268c** **268d**

A una mezcla de 4-nitro-1H-imidazol (2,0 g, 17,7 mmol) y K_2CO_3 (3,67 g, 26,5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió yodometano (1,3 ml, 3,0 g, 21,2 mmol) gota a gota mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. A continuación se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **268a** en forma de un sólido de color amarillo (1,8 g, 82 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 128,1. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 268b 1-Metil-1H-imidazol-4-amina **268b**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con **268a** (1,6 g, 12,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 160 mg), y etanol (15 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **268b** (1,2 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 98,2.

Ejemplo 268c 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **268c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (50 ml), **268b** (1,1 g,

11,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 11,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,0 g, 1,13 mmol), Xantphos (1,3 g, 2,26 mmol) y carbonato de cesio (7,3 g, 22,6 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 92 °C durante 4,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100:1 a 50:1) para proporcionar **268c** (2,4 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 283,1.

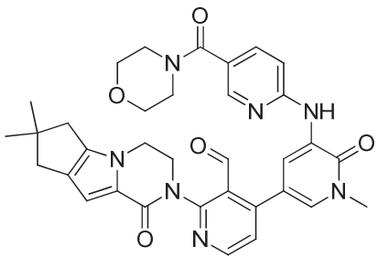
Ejemplo 268d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **268d**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **268c** (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (80,4 mg, 0,21 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (17,2 mg, 0,021 mmol), K_3PO_4 (89 mg, 0,42 mmol), acetato sódico (57,1 mg, 0,42 mmol), agua (0,2 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1 a 20:1) para proporcionar **268d** (110 mg, 37,2 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: [M+H]+ 556,4.

Ejemplo 268 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **268**

Una mezcla de **268d** (100 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de litio (189 mg, 4,5 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4,0 ml) y agua (1,0 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **268** (19,8 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 269a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído **269a**



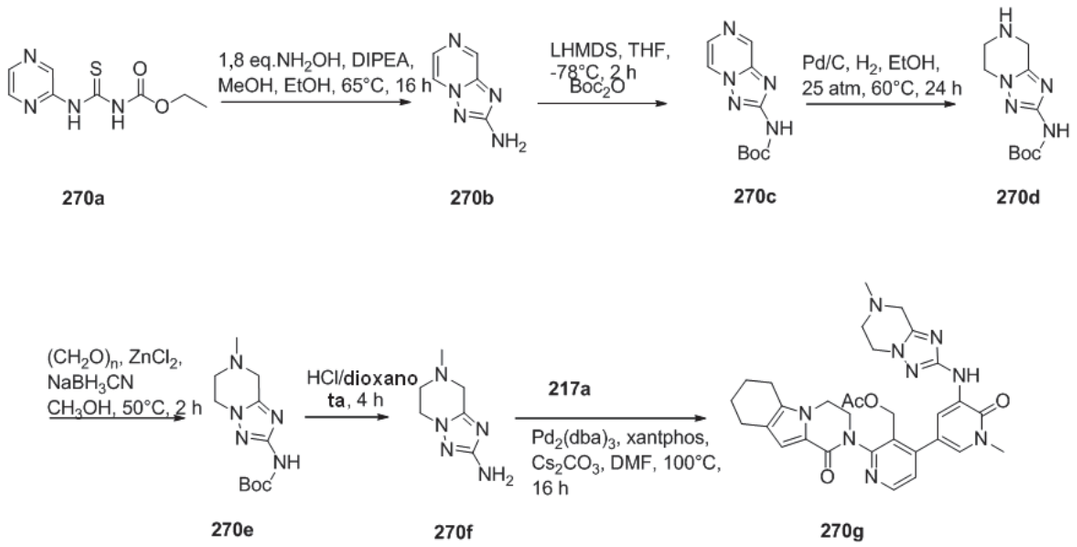
269a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **108a** (100 mg, 0,29 mmol), 1-metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **111c** (192 mg, 0,44 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 0,015 mmol), K_3PO_4 (123 mg, 0,58 mmol), acetato sódico (47 mg, 0,58 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 40:1) para proporcionar **269a** (150 mg, 83 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 621,8.

Ejemplo 269 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **269**

A una solución de **269a** (150 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (5 ml) se añadió $NaBH_4$ (18,2 mg, 0,482 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 m). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida, y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **269** (114 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 624,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,62-3,60 (solapado, m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,52-3,50 (m, 4H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 270a N-[(Pirazin-2-il)carbamotioil]carbamato de etilo **270a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con pirazin-2-amina (7,6 g, 80,0 mmol, 1,0 eq.), carbonisotiocianatidato de O-etilo (12,5 g, 95,4 mmol, 1,2 eq.), y dioxano (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró hasta un volumen de aproximadamente 20 ml a presión reducida y la suspensión resultante se filtró. El sólido se recogió y se lavó con acetato de etilo (3 × 20 ml) para proporcionar **270a** (14,0 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 227,3.

Ejemplo 270b [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **270b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **270a** (6,00 g, 26,43 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de hidroxilamina (3,32 g, 47,52 mmol, 1,8 eq.), DIPEA (12 ml), etanol (40 ml), y metanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 20 ml a presión reducida. La suspensión resultante se recogió por filtración y el sólido se lavó con 60:1 de diclorometano/etanol (50 ml) para proporcionar **270b** (3,3 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 136,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,70 (dd, *J* = 1,0, 4,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H).

Ejemplo 270c [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo **270c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **270b** (2,00 g, 14,8 mmol, 1,0 eq.), Boc_2O (3,87 g, 17,77 mmol, 1,2 eq.), y THF anhidro (60 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de LHMDS (37,0 ml, 37,0 mmol, 2,5 eq., 1,0 M en THF). Después de agitar la reacción a -78 °C durante 2 horas, se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml). La mezcla se concentró a presión

reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:4 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **270c** (1,87 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M\text{-}t\text{-Bu}]^+$ 180,0. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H).

Ejemplo 270d 5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo **270d**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **270c** (1,0 g, 4,25 mmol), 20 % paladio sobre carbono (10 % húmedo, 200 mg), y etanol (40 ml). A continuación se evacuó, se cargó con gas hidrógeno (25 atm), y se agitó a 60 °C durante 24 h. El hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **270d** (700 mg, 68 %). MS-ESI: $[M\text{-}t\text{-Bu}]^+$ 184,0.

Ejemplo 270e 7-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il- carbamato de *terc*-butilo **270e**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 191i, y partiendo de **270d** (500 mg, 2,1 mmol, 1,0 eq.), paraformaldehído (630 mg, 21,0 mmol, 10,0 eq.), $ZnCl_2$/éter dietílico (2,1 ml, 2,1 mmol, 1,0 M), $NaBH_3CN$ (390 mg, 6,3 mmol, 3,0 eq.), y metanol (20 ml) se obtuvo **270e** en forma de un sólido de color amarillo (500 mg, 94 %). MS-ESI: $[M\text{-}t\text{Bu}]^+$ 198,0.

Ejemplo 270f 7-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **270f**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 131e, y partiendo de **270e** (500 mg, 1,97 mmol), la desprotección de Boc con ácido proporcionó **270f** en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 66 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 154,1.

Ejemplo 270g Acetato de (4-(1-metil-5-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **270g**

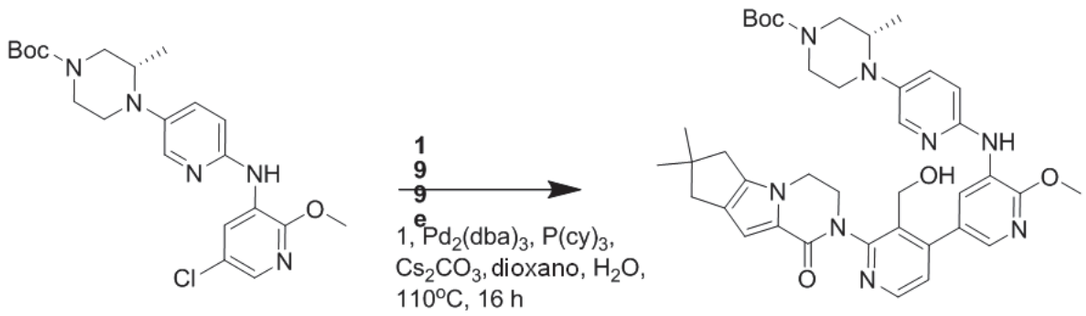
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **270f** (100 mg, 0,65 mmol, 1,7 eq.), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6- dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217a** (200 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.), DMF (10 ml), y carbonato de cesio (499 mg, 1,52 mmol, 4,0 eq.). Después de burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (44 mg, 0,076 mmol, 0,20 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (35 mg,

0,038 mmol, 0,10 eq.). La mezcla de reacción se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **270g** (90 mg, 41 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 598,3.

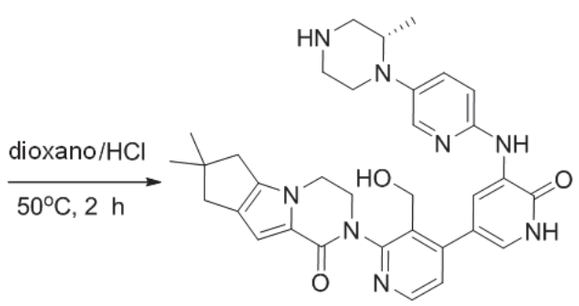
Ejemplo 270 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **270**

Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 241, y partiendo de **270g** (90 mg, 0,15 mmol), se obtuvo **270** en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 56 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,93 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,24-4,02 (m, 5H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, solapado, 5H), 2,87 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,80-1,69 (m, 4H).

Ejemplo 271a (*S*)-4-(6-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **271a**



271a **271b**



271c

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), (*S*)-4-(6-amino piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **101h** (2,04 g, 7,0 mmol),

3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (2,8 g, 12,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (640 mg, 0,70 mmol), Xantphos (404,6 mg, 0,70 mmol) y carbonato de cesio (4,56 g, 14,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **271a** (1,7 g, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 434,2.

Ejemplo 271b (*3S*)-4-(6-{[5-(2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-3-(hidroximetil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-il] amino}piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **271b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **271a** (650 mg, 1,50 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1,79 g, 4,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (137,2 mg, 0,15 mmol), $P(cy)_3$ (167,4 mg, 0,60 mmol), Cs_2CO_3 (978 mg, 3,0 mmol), dioxano (20 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron monohidrato de hidróxido de litio (1,89 g, 45 mmol) y agua (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **271b** (290 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 709,3.

Ejemplo 271c 10-[3-(Hidroximetil)-4-[5-({5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **271c**

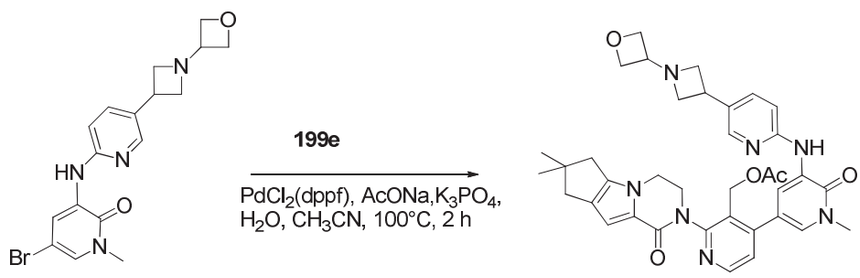
Una solución de **271b** (286,6 mg, 0,40 mmol) en dioxano/HCl (30 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. Se evaporó a presión reducida para proporcionar **271c** (450 mg, en bruto) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 595,3.

Ejemplo 271 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **271**

A una solución de **271c** (450 mg, 0,75 mmol) en metanol (10 ml) se añadió oxetan-3-ona (162 mg, 2,25 mmol), $NaBH_3CN$ (141,8 mg, 2,25 mmol) y $ZnCl_2$ (306 mg, 2,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y el extracto de diclorometano combinado se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **271** (23,0 mg, 8,8 %, en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 651,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 5H), 4,54-4,53 (m, 1H), 4,36-4,35 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,11-3,09 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, solapado, 7H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 272a 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona **272a**



272a **272b**

Una mezcla de 3-(5-(azetidin-3-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **239b** (140 mg, 0,42 mmol), oxetan-3-ona (91 mg, 1,26 mmol), $NaBH_3CN$ (78 mg, 1,26 mmol) y cloruro de cinc (171 mg, 1,26 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua (5 ml) al residuo. A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **272a** (145 mg, 85 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 390,8.

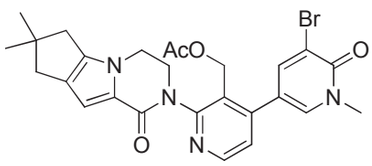
Ejemplo 272b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il]piridin-2-il}amino)-6-oxopiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **272b**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **272a** (140 mg, 0,35 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diaza-triciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (140 mg, 0,35 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (28 mg, 0,035 mmol), acetato sódico (58 mg, 0,70 mmol,), K_3PO_4 (148 mg, 0,70 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (6 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **272b** (114 mg, 46 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 664,4.

Ejemplo 272 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **272**

Una mezcla de **272b** (114 mg, 0,17 mmol) e hidróxido de litio (41 mg, 1,7 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **272** (52 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 622,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* =2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,77-4,74 (m, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 2H), 4,54 (s a, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

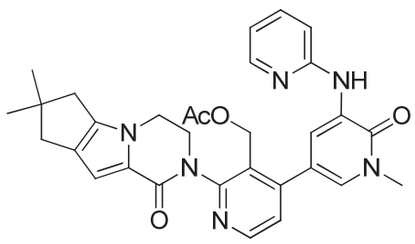
Ejemplo 273a Acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a**



273a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 3-bromo-5-yodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b** (1,57 g, 5,0 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1,98 g, 5,0 mmol), $PdCl_2$(dppf) (205 mg, 0,25 mmol), K_3PO_4 (2,12 g, 10,0 mmol), acetato sódico (820 mg, 10,0 mmol), acetonitrilo (45 ml), y agua (1 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **273a** (580 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 539,2. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 273b Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo **273b**



273b

En un vial de 1 dram se añadieron **273a** (40 mg, 0,074 mmol), 2-aminopiridina, (1,2 eq.), carbonato de cesio (1,5 eq.), Xantphos (10 % en moles) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (5 % en moles) en 1,4-dioxano seco (0,2 M). A continuación la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó a continuación con diclorometano (3 ml) y se lavó con agua (2 x 3 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto **273b** en bruto se usó a continuación en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 273 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **273**

En un vial de 1 dram se añadió **273b** (1 eq.) en una mezcla 4:1 de THF y agua (1 ml). A continuación se añadió hidróxido de litio (1,5 eq.) a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó a continuación con diclorometano (3 ml) y se lavó con agua (2 x 3 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa para obtener **273**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 7,0, 5,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96 – 4,93 (m, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 2H), 4,24 – 4,17 (m, 2H), 3,89 – 3,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 274 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **274**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-metilpirazina por 2-aminopiridina, se preparó **274**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,68 – 8,58 (m, 2H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,93 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,47 –

4,37 (m, 2H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 275 3-[4-[5-[(5-Fluoro-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **275**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-fluoropiridina por 2-aminopiridina, se preparó **275**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,58 (td, *J* = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 9,2, 3,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 2H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,61 – 2,51 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 276 6-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridina-3-carbonitrilo **276**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-cianopiridina por 2-aminopiridina, se preparó **276**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 277 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(5-metoxi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **277**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-metoxipiridina por 2-aminopiridina, se preparó **277**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,51 – 8,47 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,94 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 2H), 4,24 – 4,16 (m, 2H), 3,87 – 3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 278 3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **278**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-ciclopropilpiridina por 2-aminopiridina, se preparó **278**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,53 – 8,45 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96 – 4,92 (m, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 2H), 4,24 – 4,16 (m, 2H), 3,89 – 3,85

(m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 0,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 0,90 – 0,85 (m, 1H), 0,67 – 0,58 (m, 2H).

Ejemplo 279 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **279**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-trifluorometilpiridina por 2-aminopiridina, se preparó **279**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,54 – 8,46 (m, 2H), 7,88 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 2H), 4,26 – 4,16 (m, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

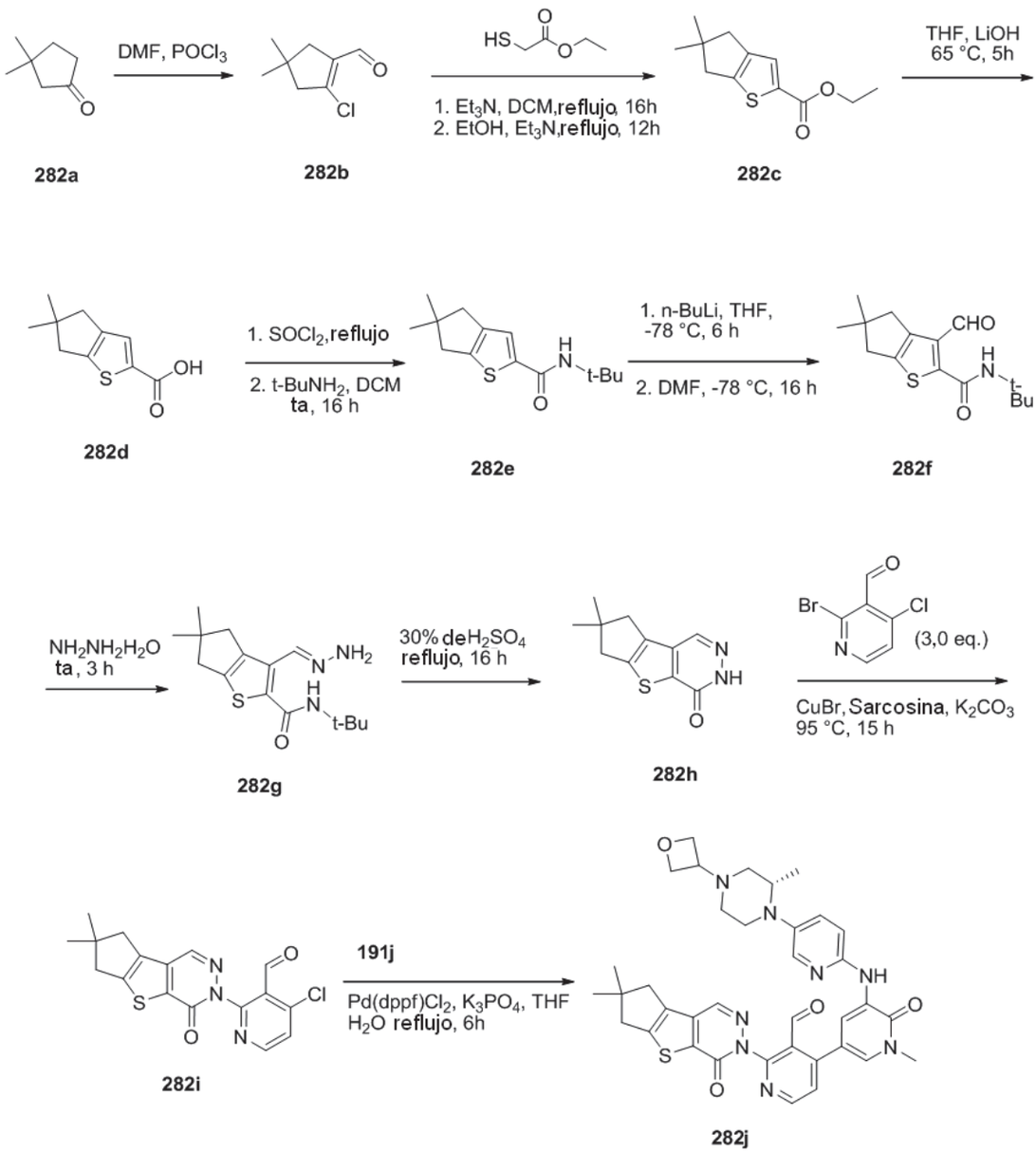
Ejemplo 280 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolina-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **280**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo (3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)(morfolino)metanona por 2-aminopiridina, se preparó **280**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,99 – 4,91 (m, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 2H), 4,23 – 4,15 (m, 7H), 3,89 – 3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 281 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-2-piridil)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **281**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 2-amino-5-metilpiridina por 2-aminopiridina, se preparó **281**. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,93 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,46 – 4,36 (m, 2H), 4,26 – 4,16 (m, 2H), 3,86 – 3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 282a 3,3-Dimetilciclopentanona **282a**



A una suspensión de CuI (81,0 g, 420 mmol) en etil éter anhidro (500 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución de metillitio en etil éter (430 ml, 860 mmol, 2,0 M) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. A la mezcla anterior se añadió 3-metilciclopent-2-enona (33,6 g, 350 mmol) gota a gota durante un periodo de 1 h a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante otras 2 h. A continuación se inactivó con NH_4Cl saturado (300 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con etil éter (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar **282a** en forma de un aceite incoloro (28 g, 71 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,31 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo 282b 2-Cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído **282b**

A una solución de DMF (18,3 g, 250 mmol) en diclorometano (300 ml) enfriada a 0 °C se añadió $POCl_3$ (40,5 g, 250 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. A la mezcla anterior se añadió **282a** (28,0 g, 250 mmol)

gota a gota durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución de acetato sódico (60 g) en hielo-agua (400 g). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar **282b** en forma de un aceite incoloro (33,0 g, en bruto). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 2,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 2,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 1,15 (s, 6H).

Ejemplo 282c 5,5-Dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo **282c**

A una solución de **282b** (33,0 g, en bruto) en diclorometano (400 ml) y trietilamina (60 g, 600 mmol) se añadió 2-mercaptoacetato de etilo (19,2 g, 160 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (400 ml) y trietilamina (60 g, 600 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Se concentró de nuevo a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **282c** en forma de un sólido de color amarillo (18,0 g, 32 %, en dos etapas). MS-ESI: $[M+H]^+$ 225,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (s, 1H), 4,32 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 282d Ácido 5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxílico **282d**

A la solución de **282c** (16,0 g, 71,0 mmol) en propan-2-ol (200 ml), tetrahidrofurano (200 ml), y agua (200 ml) se añadió hidróxido de litio (6,82 g, 284 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 5 h. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El pH del residuo se ajustó a 1,0 con ácido clorhídrico (12 M). El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar **282d** (12,0 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 196,9.

Ejemplo 282e N-*terc*-Butil-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxamida **282e**

Una suspensión de **282d** (12,0 g, 61,0 mmol) en $SOCl_2$ (80 ml) se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (20 ml), que se añadió a la solución de 2-metilpropan-2-amina (4,45 g, 61,0 mmol) y trietilamina (18,0 g, 180 mmol) en diclorometano (180 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se diluyó con diclorometano (200 ml). Se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar **282e** (15,0 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 252,0.

Ejemplo 282f N-*terc*-Butil-3-formil-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxamida **282f**

A una solución de **282e** (1,5 g, 6,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) enfriada a -70 °C se añadió la solución de n-butillitio (10,0 ml, 25 mmol, 2,5 M en hexano) durante un periodo de 5 minutos. Se agitó a -70 °C durante 6 h. Se añadió DMF (1,3 g, 18,0 mmol) durante un periodo de 5 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se inactivó con NH_4Cl saturado (40 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar **282f** en forma de un sólido de color amarillo (1,34 g, 80 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 280,3.

Ejemplo 282g N-*terc*-Butil-3-(hidrazonometil)-5,5-dimetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxamida **282g**

A una solución de hidrazina acuosa al 85 % (10 ml) en THF (180 ml) se añadió **282f** (5,6 g, 20,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) durante un periodo de 5 minutos. Se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar **282g** en forma de un sólido de color negro (6,0 g, rendimiento: 95 %, pureza: 95 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 294,0.

Ejemplo 282h 4,4-Dimetil-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-9-ona **282h**

Una solución de **282g** (3,8 g, 13,0 mmol) en H_2SO_4 al 30 % (100 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **282h** en forma de un sólido de color amarillo (1,72 g, 60 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 221,0.

Ejemplo 282i 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído **282i**

Siguiendo los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 108a, y partiendo de **282h** (330 mg, 1,5 mmol) y 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (950 mg, 4,5 mmol), se obtuvo **282i** en forma de un sólido de color amarillo (260 mg, 48 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 359,9.

Ejemplo 282j 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(*2S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído **282j**

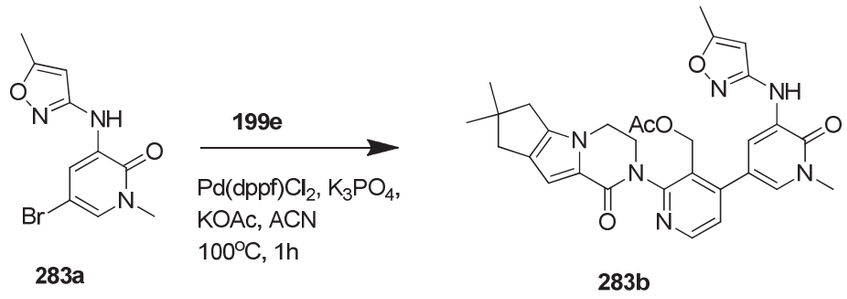
Siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 191k, y partiendo de **282i** (216 mg, 0,60 mmol) y (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-

2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (482 mg, 0,90 mmol), se obtuvo **282j** en forma de un sólido de color amarillo (407 mg, 48 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 678,8.

Ejemplo 282 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **282**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 191, y partiendo de **282j** (370 mg, 0,55 mmol), se obtuvo **282** en forma de un sólido de color amarillo (64 mg, 17 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 681,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46-8,45 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,4-4,37 (m, 3H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 3H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,33-2,32 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 283a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **283a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-metilisoxazol-3-amina (1,0 g, 10,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,09 g, 15,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (467 mg, 0,51 mmol), Xantphos (598 mg, 1,02 mmol), Cs_2CO_3 (6,65 g, 20,4 mmol), y dioxano (50 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se filtró cuando la mezcla aún estaba caliente. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar **283a** (1,6 g, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 284,1.

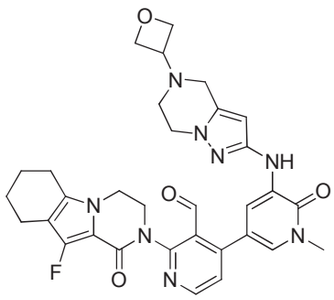
Ejemplo 283b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **283b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **283a** (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (834 mg, 2,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (21 mg, 0,026 mmol), K_3PO_4 (224 mg, 0,053 mmol), acetato sódico (87 mg, 1,1 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (5 gotas). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetonitrilo para proporcionar **283b** (100 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 557,3.

Ejemplo 283 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **283**

A una solución de **283b** (90 mg, 0,162 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml), y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (3,8 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **283** (65 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,9. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,93 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 284a 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído **284a**



284a

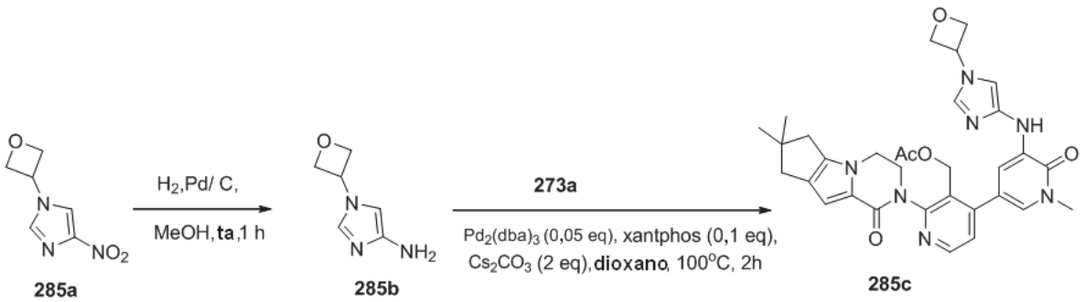
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **163a** (354 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-

hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldehído **134c** (289 mg, 0,83 mmol), $PdCl_2$(dppf) (68 mg, 0,08 mmol), K_3PO_4 (352 mg, 1,66 mmol), acetato sódico (136 mg, 1,66 mmol), acetonitrilo (50 ml), y agua (3 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **284a** (305 mg, 60 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$: 613,6.

Ejemplo 284 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **284**

A una suspensión de **284a** (250 mg, 0,41 mmol) en metanol (20 ml) se añadió borohidruro sódico (47 mg, 1,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación se inactivó con agua (2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **284** (20 mg, 6,6 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 615,6. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,69-4,65-4,67 (m, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 285a 4-Nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazol **285a**



Un tubo de cierre hermético se cargó con 4-nitro-1H-imidazol (500 mg, 4,42 mmol), 3-yodooxetano (920 mg, 5,0 mmol), Cs_2CO_3 (2,90 g, 8,84 mmol), y dioxano (12 ml). El tubo cerrado herméticamente se calentó a 120 °C durante 16 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **285a** en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 33 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 170,2.

Ejemplo 285b 1-(Oxetan-3-il)-1H-imidazol-4-amina **285b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **285a** (100 mg, 0,6 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (10 % húmedo, 10

mg) y metanol (10 ml). El matraz se evacuó, se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el frasco. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **285b** (70 mg, 85 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 140,3.

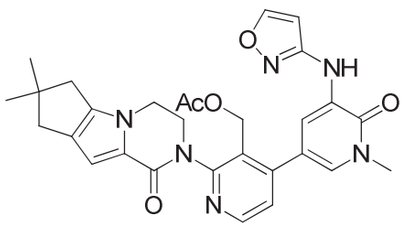
Ejemplo 285c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-{[1-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-4-il]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **285c**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **285b** (40 mg, 0,28 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (150 mg, 0,28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15 mg, 0,015 mmol), Xantphos (18 mg, 0,03 mmol), carbonato de cesio (200 mg, 0,6 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **285c** en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 47 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 598,3.

Ejemplo 285 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **285**

Una mezcla de **285c** (80 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de litio·H_2O (55 mg, 1,3 mmol) en *i*-propanol/THF (3:2, 5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se añadió agua (5 ml) al residuo. A continuación se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **285** (36 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,3. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,27-5,19 (m, 2H), 5,10-5,07 (m, 2H), 4,94-4,91 (m, 2H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,17-4,16 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,59-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 286a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **286a**



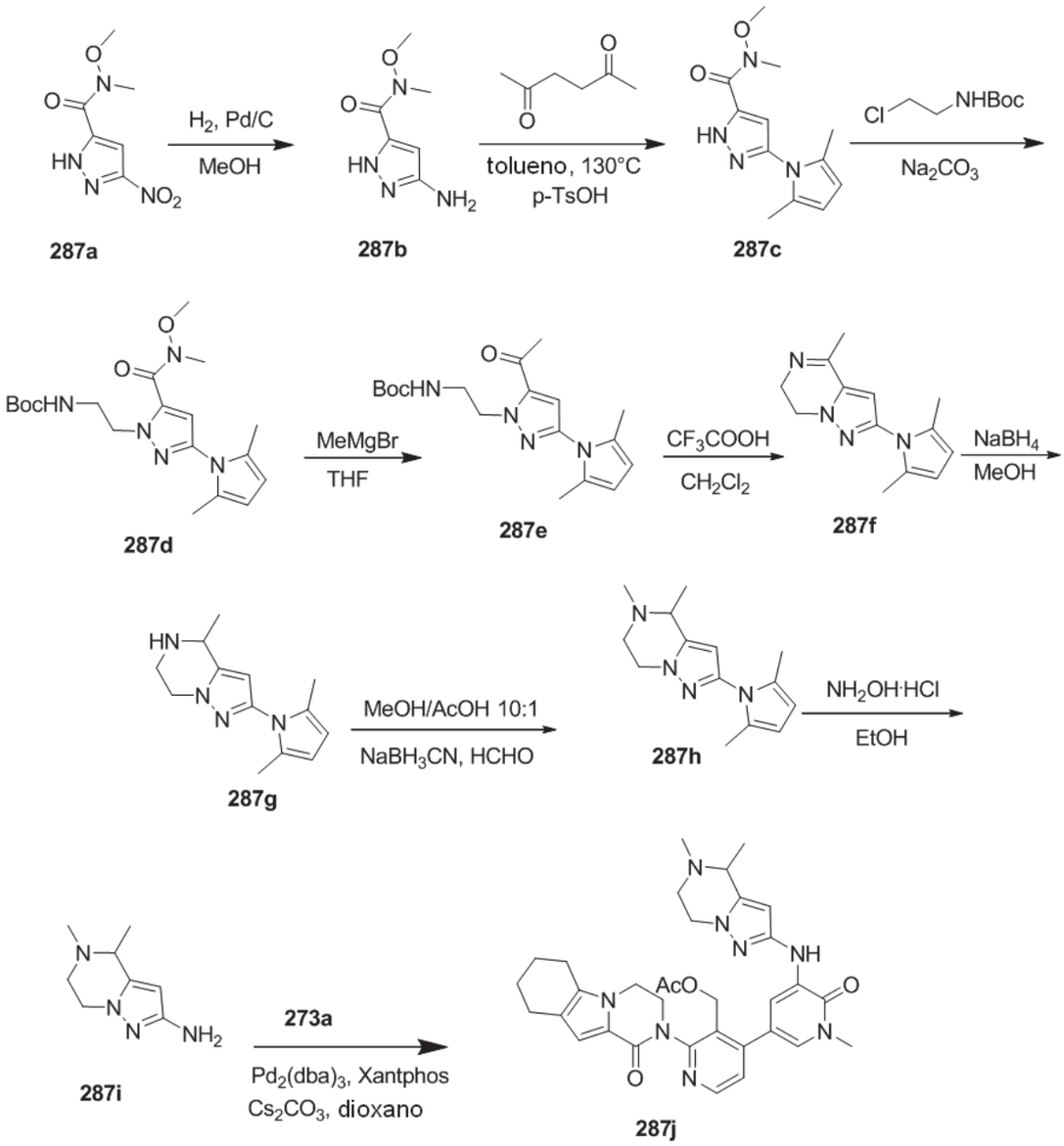
286a

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (161 g, 0,30 mmol), isoxazol-3-amina (25 mg, 0,30 mmol), carbonato de cesio (196 mg, 0,60 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (14,0 mg, 0,015 mmol) y Xantphos (17 mg, 0,030 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). El filtrado orgánico combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **286a** (96 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 542,8.

Ejemplo 286 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **286**

A una solución de **286a** (96 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(5/3/2 ml) se añadió hidróxido de litio (21 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se evaporó a presión y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **286** en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 85 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 501,3. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,12-5,11 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 287a N-Metoxi-N-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxamida **287a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 500 ml equipado con un agitador magnético se cargó con ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (15,7 g, 1,0 eq., 100 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (19,5 g, 2,0 eq., 200 mmol), HATU (76,0 g, 2,0 eq., 200 mmol), trietilamina (40,4 g, 4,0 eq., 400 mmol), y diclorometano (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **287a** (16,0 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 201,1.

Ejemplo 287b 3-Amino-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **287b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **287a** (16,0 g, 1,0 eq., 80,0 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 800 mg), y metanol (100 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una

noche. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **287b** (11,0 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 171,1.

Ejemplo 287c 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **287c**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y un purgador Dean-Stark se cargó con **287b** (11,0 g, 1,0 eq., 64,7 mmol), hexano-2,5-diona (11,1 g, 1,5 eq., 97,2 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (558 mg, 0,05 eq., 3,24 mmol) y tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:2 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **287c** (10,4 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 249,0.

Ejemplo 287d 2-(3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo **287d**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287c** (10,4 g, 1,0 eq., 41,9 mmol), 2-cloroetilcarbamato de *terc*-butilo (37,7 g, 5,0 eq., 210,0 mmol), Na_2CO_3 (22,3 g, 5,0 eq., 210,0 mmol) y DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar **287d** (10,8 g, 66 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 392,0.

Ejemplo 287e 2-(5-Acetil-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo **287e**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287d** (7,82 g, 1,0 eq., 20,0 mmol) y THF (100 ml) con protección de N_2. Se añadió una solución de MeMgBr (3,0 M en éter) (17 ml, 2,5 eq., 50,0 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó con solución saturada de NH_4Cl. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 4:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **287e** en forma de un aceite incoloro (5,40 g, 78 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 347,0. RMN ^1H (500 MHz,

$CDCl_3$) δ 6,57 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,62 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 287f 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina **287f**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287e** (5,40 g, 1,0 eq., 15,6 mmol), CF_3COOH (10 ml), y diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida para proporcionar **287f** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 229,1.

Ejemplo 287g 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **287g**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287f** (3,56 g, 1,0 eq., 15,6 mmol), $NaBH_4$ (2,96 g, 5,0 eq., 78,0 mmol) y metanol (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **287g** en forma de un aceite incoloro (1,54 g, 43 % en dos etapas). MS-ESI: $[M+H]^+$ 231,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,91 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,50 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 287h 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **287h**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287g** (1,54 g, 1,0 eq., 6,70 mmol), formaldehído (37 % en agua) (1,09 g, 2,0 eq., 13,4 mmol), $NaBH_3CN$ (2,11 g, 5,0 eq., 33,5 mmol), HOAc (3 ml), y metanol (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar **287h** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 245,0.

Ejemplo 287i 4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **287i**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **287h** (1,63 g, 1,0 eq., 6,70 mmol), $NH_2OH{\cdot}HCl$ (2,33 g, 5,0 eq., 33,5 mmol) y etanol (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar

287i en forma de un sólido de color amarillo (211 mg, 19 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 167,1. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,36 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,61 (s a, 2H), 3,30 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

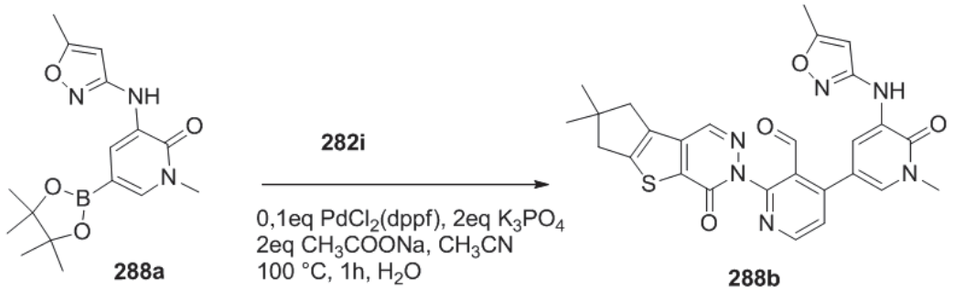
Ejemplo 287j Acetato de (4-(5-(4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **287j**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **287i** (20 mg, 1,0 eq., 0,12 mmol), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **273a** (127 mg, 2,0 eq., 0,24 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,0 mg, 0,1 eq., 0,010 mmol), Xantphos (11 mg, 0,2 eq., 0,020 mmol), Cs_2CO_3 (78 mg, 2,0 eq., 0,24 mmol), y dioxano (5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **287j** en forma de un sólido de color pardo (60 mg, 82 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 610,9.

Ejemplo 287 2-[4-[5-[(4,5-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **287**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **287j** (60 mg, 1,0 eq., 0,098 mmol), hidróxido de litio (12 mg, 5,0 eq., 0,49 mmol), *i*-propanol/THF (4/4 ml), y agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **287** en forma de un sólido de color amarillo (24 mg, 43 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 568,9. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,17-3,92 (m, 4H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 288a 1-Metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **288a**



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **283a** (330 mg, 1,16 mmol), Pin_2B_2 (442 mg, 1,74 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (53 mg, 0,058 mmol), X-Phos (55 mg, 0,116 mmol), acetato potásico (227 mg, 2,32 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar **288a** (300 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 332,3.

Ejemplo 288b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}piridina-3-carbaldehído **288b**

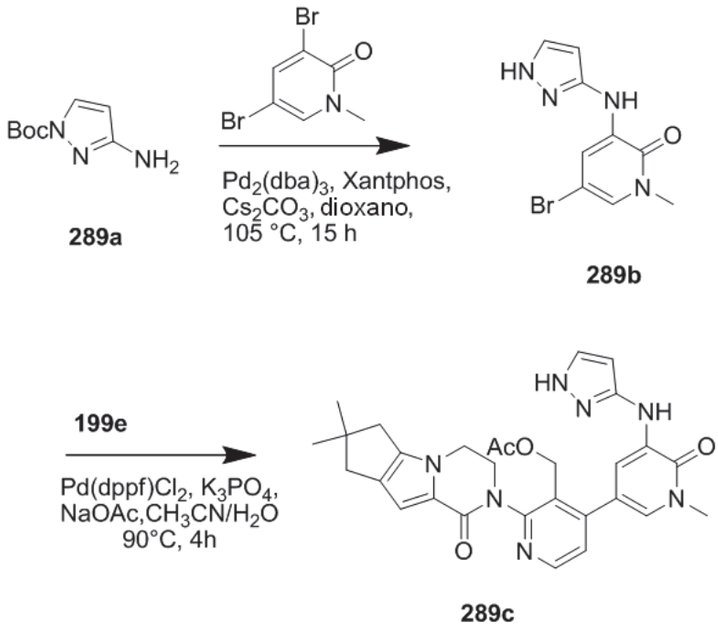
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído **282i** (72 mg, 0,20 mmol), **288a** (102 mg, 0,30 mmol), $PdCl_2$(dppf) (16 mg, 0,020 mmol), K_3PO_4 (85 mg, 0,40 mmol), acetato sódico (33 mg, 0,40 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos, se unió un condensador de reflujo al matraz y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **288b**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 529,3.

Ejemplo 288 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **288**

Una mezcla de **288a** (82 mg, 0,16 mmol) y $NaBH_4$ (18,1 mg, 0,48 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **288** (54 mg, dos etapas: 34 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 531,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,0 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,86 (s a,

1H), 4,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 289a 3-Amino-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo **289a**



A una mezcla de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (3,0 g, 36 mmol) y trietilamina (7,6 g, 75 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se añadió $(Boc)_2O$ (7,8 g, 36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **289a** en forma de un sólido de color blanco (3,4 g, 52 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 184,1.

Ejemplo 289b 3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **289b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **289a** (2,2 g, 12 mmol), Xantphos (0,69 g, 1,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,1 g, 1,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (6,4 g, 24 mmol), Cs_2CO_3 (15,6 g, 48 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se calentó a 105 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo de la mezcla se lavó con metanol (8 ml) para proporcionar **289b** en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,2 g, 37 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 269,1.

Ejemplo 289c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(1H-pirazol-3-il)amino]-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **289c**

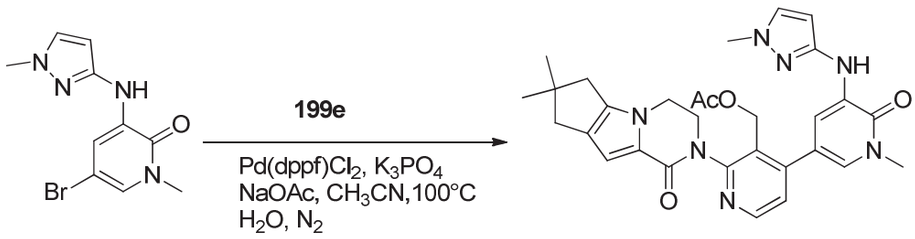
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **289b** (200 mg, 0,74 mmol), ácido (2-{4,4-dimetil-9-

oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-{3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (360 mg, 0,90 mmol), $PdCl_2$(dppf) (41 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (320 mg, 1,5 mmol), acetato sódico (123 mg, 1,5 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con N_2. A continuación se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **289c** en forma de un sólido de color amarillo pálido (150 mg, 38 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 542,3.

Ejemplo 289 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **289**

Una mezcla de **289c** (150 mg, 0,28 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (236 mg, 5,6 mmol) en THF (4 ml), *i*-propanol (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **289** en forma de un sólido de color amarillo pálido (25 mg, 18 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 499,9. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 290a 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **290a**



290a **290b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (100 ml), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (970 mg, 10,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2-(1H)-ona (2,9 g, 11 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 20,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (457 mg, 0,50 mmol) y Xantphos (587 mg, 1,0 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 50 ml) y el filtrado orgánico combinado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **290a** en forma de un sólido de color amarillo (900 mg, 32 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 283,1.

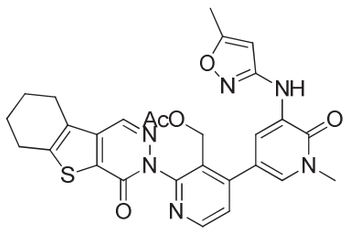
Ejemplo 290b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **290b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (595 mg, 1,5 mmol), **290a** (282 mg, 1,0 mmol), K_3PO_4 (424 mg, 2,0 mmol), acetato sódico (164 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (82 mg, 0,1 mmol) y acetonitrilo/agua (15/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 50/1) para proporcionar **290b** (300 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,1.

Ejemplo 290 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilpirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **290**

A una solución de **290b** (139 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml), propan-2-ol (5 ml), y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (60 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A continuación se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **290** (30 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 291a Acetato de (4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il)metilo **291a**



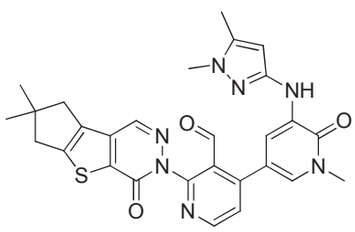
291a

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con acetato de (2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **230i** (150 mg, 0,31 mmol), 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridina-2(1H)-ona **283a** (88 mg, 0,31 mmol), $PdCl_2$(dppf) (24 mg, 0,031 mmol), K_3PO_4 (131 mg, 0,62 mmol), acetato sódico (61 mg, 0,62 mmol), agua (0,2 ml), y acetonitrilo (10 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase de agua se extrajo con diclorometano (2 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **291a** (104 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 559,1.

Ejemplo 291 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **291**

A una solución de **291a** (100 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (10/5/5 ml) se añadió hidróxido de litio (43 mg, 1,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, MS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (15 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **291** (56 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 517,2. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 4H).

Ejemplo 292a 4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro- piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído **292a**



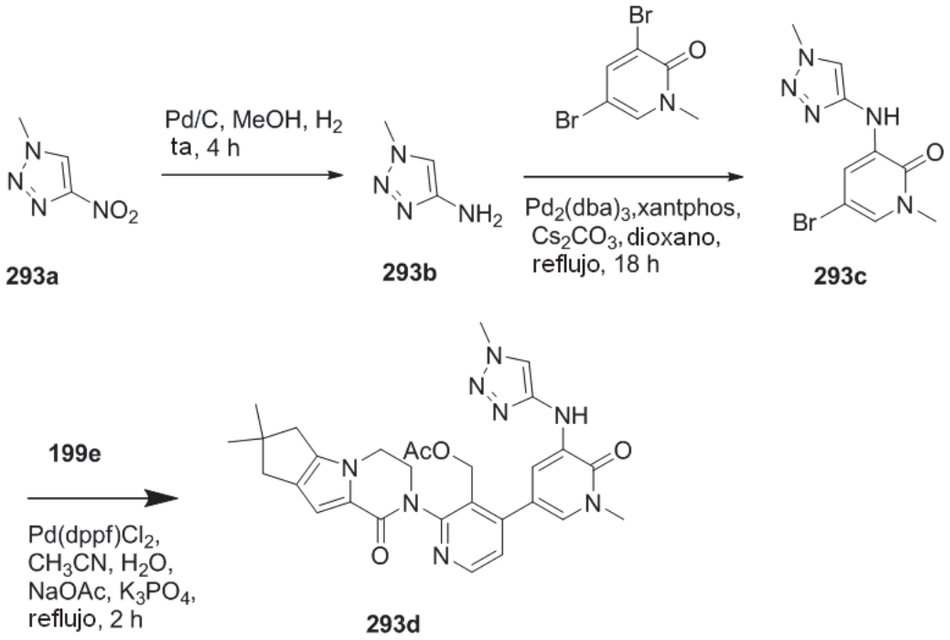
292a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **242a** (344 mg, 1,0 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído **282i** (538,5 mg, 1,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (91,5 mg, 0,10 mmol), triciclohexilfosfina (112 mg, 0,40 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), y agua (0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar **292a** (300 mg, en bruto) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 542,2.

Ejemplo 292 3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **292**

A una solución de **292a** (162,6 mg, 0,30 mmol) en metanol (6 ml) se añadió borohidruro sódico (114 mg, 3,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. A continuación se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **292** (35 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 543,8. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,92 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 293a 1-Metil-4-nitro-1H-1,2,3-triazol **293a**



A un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml que contenía 4-nitro-2H-1,2,3-triazol (2,0 g, 17,5 mmol) y THF (10 ml) a 0 °C se añadió NaH (1,7 g, 35,0 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió una solución de yodometano (3,68 g, 26,3 mmol, 1,5 eq.) en acetona (40 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con agua (20 ml) a 0 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (100 ml). A continuación se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 6:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **293a** (800 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo claro y el regioisómero 1-metil-5-nitro-1H-1,2,3-triazol (1,34 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 4,26 (s, 3H).

Ejemplo 293b 1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina **293b**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 130b, y partiendo de **293a** (800 mg, 6,25 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 160 mg) se obtuvo **293b** en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 98 %). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (s a, 2H).

Ejemplo 293c 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **293c**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 130c, y partiendo de **293b** (500 mg, 5,10 mmol, 1,0 eq.) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,04 g, 7,65 mmol, 1,5 eq.) se obtuvo **293c** en forma de un sólido de color amarillo (760 mg, 52 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 283,9.

Ejemplo 293d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **293d**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 283b, y partiendo de **293c** (150 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq.) y ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10 -diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (629 mg, 1,59 mmol, 3,0 eq.) se obtuvo **293d** en forma de un sólido de color amarillo (110 mg, 37 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 557,4.

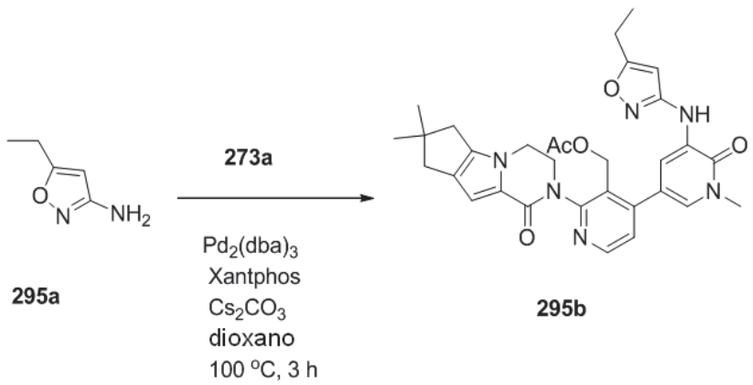
Ejemplo 293 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **293**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 283, y partiendo de **293d** (110 mg, 0,20 mmol) se obtuvo **293** en forma de un sólido de color amarillo pálido (78 mg, 75 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,9. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,65-4,38 (m, 3H), 4,21-4,20 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 294 3-[4-[5-[(5-*terc*-Butilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **294**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 5-(terc-butil)isoxazol-3-amina por 2-aminopiridina, se preparó **294** (5,1 mg, 16 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,36 (m, 2H), 4,26 – 4,16 (m, 3H), 3,85 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,22 (s, 6H). ES-MS *m/z* 557,4 [M+1].

Ejemplo 295a 5-Etilisoxazol-3-amina **295a**



A una solución de 3-oxopentanonitrilo (1,0 g, 10,3 mmol) en agua (20 ml) se añadió NaOH (535,6 mg, 13,4 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (787,4 mg, 11,33 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 12 h. En este momento, se añadió HCl conc. (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 10 con NaOH acuoso (30 %). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **295a** en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, 25 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 113,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 5,55 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

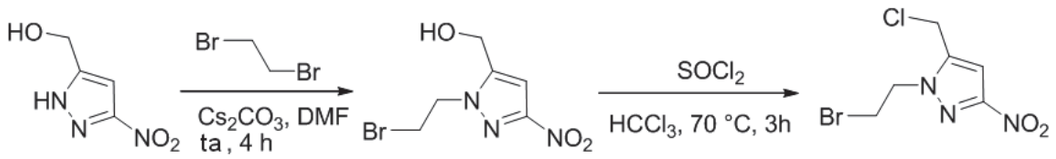
Ejemplo 295b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-etil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **295b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **295a** (24,8 mg, 0,222 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (100 mg, 0,185 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,5 mg, 0,0093 mmol), Xantphos (10,7 mg, 0,019 mmol), Cs_2CO_3 (120,6 mg, 0,37 mmol), y dioxano (10 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetonitrilo (0,5 ml) para proporcionar **295b** en forma de un sólido de color blanco (52 mg, 49,5 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 570,8.

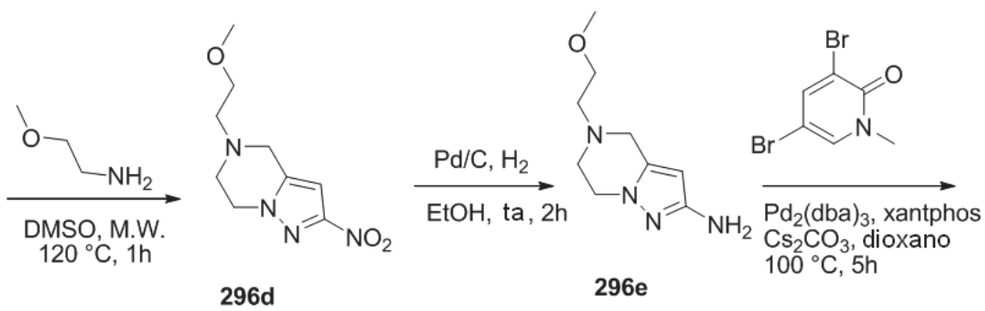
Ejemplo 295 3-[4-[5-[(5-Etilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **295**

A una solución de **295b** (42 mg, 0,0736 mmol) en THF (4 ml), *i*-propanol(4 ml), y agua (4 ml) se añadió hidróxido de litio (17,7 mg, 0,736 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **295** (22 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 528,8. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

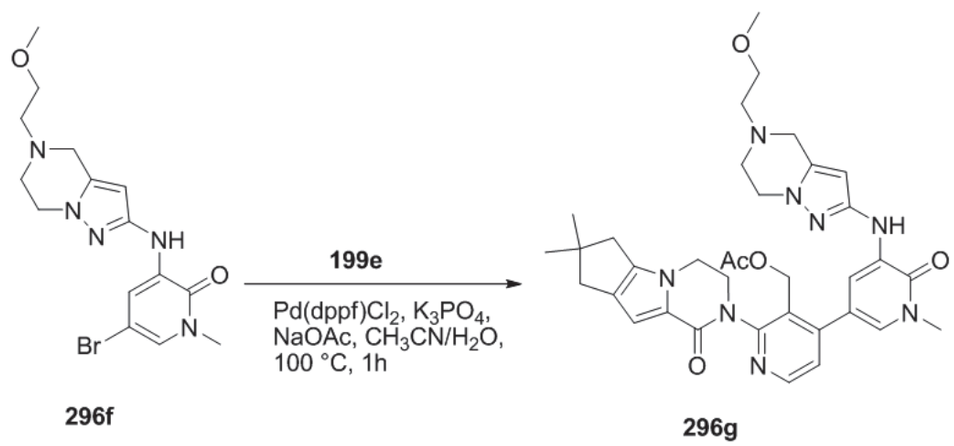
Ejemplo 296a (3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **296a**



296a **296b** **296c**



296d **296e**



296f **296g**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (0,56 g, 3,56 mmol) y THF (8 ml). El sistema se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona. Se añadió solución de complejo borano-THF (1,0 M, 11 ml, 11,0 mmol) a una velocidad que mantuviera la temperatura interna de la reacción por debajo de 5 °C. Después de que se completara la adición el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona, y se añadieron agua (2 ml) y ácido clorhídrico 4 N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h para destruir el complejo borano-pirazol. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 1 ml. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **296a** (345 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 144.

Ejemplo 296b (1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **296b**

Una mezcla de **296a** (345 mg, 2,41 mmol) y carbonato de cesio (965 mg, 2,96 mmol) en DMF (5 ml) se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió dibromoetano (4,48 g, 24,1 mmol) en porciones (no exotérmico). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 6:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **296b** (300 mg, 50 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 250.

Ejemplo 296c 1-(2-Bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296c**

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con una entrada de nitrógeno y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con **296b** (438 mg, 1,76 mmol) y cloroformo (10 ml). La reacción se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/acetona y se añadió $SOCl_2$ (628 mg, 5,28 mmol) en porciones. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de este tiempo, el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y la solución resultante se enfrió a -5 °C. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (3 ml) hasta que se alcanzó un pH de 8,5. La mezcla se repartió entre acetato

de etilo y agua. La fase orgánica combinada se lavó con carbonato sódico acuoso saturado (2 x 5 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **296c** (284 mg, 60 %).

Ejemplo 296d 5-(2-Metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **296d**

Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con **296c** (2,67 g, 10,0 mmol), 2-metoxietanamina (2,25 g, 30,0 mmol) y DMSO (14 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 1,0 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó y se filtró. El filtrado se concentró a presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **296d** (1,7 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 227,0.

Ejemplo 296e 5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **296e**

A una solución de **296d** (1,7 g, 7,5 mmol) en etanol (50 ml) se añadió Pd/C (10 %, 800 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **296e** en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 82 %), que se usó directamente sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 197,3.

Ejemplo 296f 5-Bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **296f**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), **296e** (588 mg, 3,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,0 mmol) y carbonato de cesio (1,96 g, 6,0 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 20 minutos, se añadieron Xantphos (173 mg, 0,30 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (137 mg, 0,15 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 15 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **296f** (745 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 382,9.

Ejemplo 296g Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-

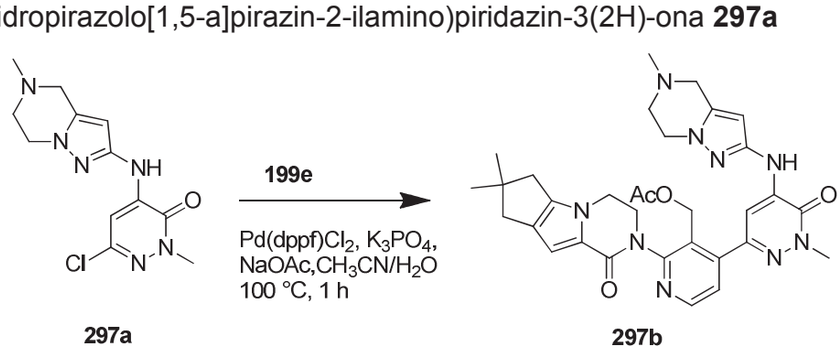
pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **296g**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (198 mg, 0,50 mmol), **296f** (190 mg, 0,50 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (21 mg, 0,025 mmol), acetonitrilo (8 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 × 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **296g** (163 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 654,9.

Ejemplo 296 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **296**

A una solución de **296g** (160 mg, 0,245 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (8/5/3 ml) se añadió hidróxido de litio (29 mg, 1,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó a presión. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **296** en forma de un sólido de color blanco (117 mg, 78 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 613,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,04-3,03 (m, 2H), 2,80 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,54-2,53 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 297a 6-Cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **297a**



Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (30 ml), 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **113e** (1,70 g, 11,2 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,68 g, 12,0 mmol) y carbonato de cesio (7,30 g, 22,4 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (0,59 g, 1,02 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (467 mg, 0,51 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **297a** (1,9 g, 60 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: $[M+H]^+$ 295,1.

Ejemplo 297b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **297b**

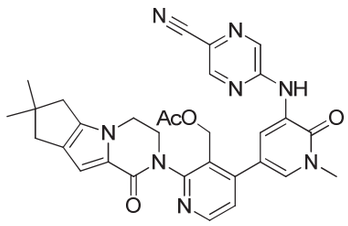
Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **297a** (195 mg, 0,66 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (315 mg, 0,66 mmol), $PdCl_2$(dppf) (40 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (250 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrilo (8 ml), y agua (1 ml). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con N_2. A continuación se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **297b** en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 38 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 612,3.

Ejemplo 297 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **297**

Una mezcla de **297b** (150 mg, 0,24 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (96 mg, 2,4 mmol) en THF (8 ml), *i*-propanol (8 ml), y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (15 ml) y agua (10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **297** en forma de un sólido de color amarillo pálido (98 mg, 70 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 570,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,74-4,73 (m, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 2H), 3,96-3,95 (m, 2H), 3,89-3,87 (m,

1H), 3,75 (s, 3H), 3,53-3,52 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 298a Acetato de (4-{5-[(5-cianopirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **298a**



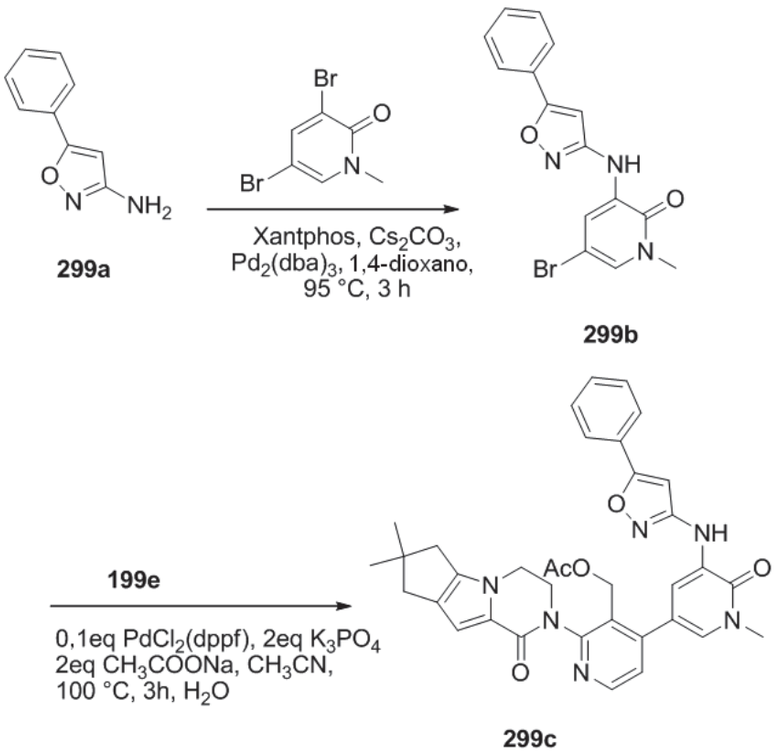
298a

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (269 mg, 0,50 mmol), 5-aminopirazina-2-carbonitrilo (60 mg, 0,50 mmol), Xantphos (29 mg, 0,050 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45 mg, 0,050 mmol), Cs_2CO_3 (326 mg, 1,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 1 h después de atmósfera/lavado abundante con argón tres veces. La mezcla se retiró por filtración y el sólido se lavó con metanol (50 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **298a** (200 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 579,3.

Ejemplo 298 5-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazina-2-carbonitrilo **298**

Una mezcla de **298a** (200 mg, 0,35 mmol) e hidróxido de litio (84 mg, 3,5 mmol) en *i*-propanol/THF (5 ml/5 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **298** (40 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 537,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,701 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 299a 5-Fenilisoxazol-3-amina **299a**



A una solución agitada de 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (1,5 g, 10,3 mmol) y NaOH (452 mg, 11,3 mmol) en agua (10 ml)/EtOH (10 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (785 mg, 11,3 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. En este momento, se añadió HCl conc. (1,3 ml, 15,5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. A continuación se basificó a pH 10 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:10) para proporcionar **299a** en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 68 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 161,3.

Ejemplo 299b 5-Bromo-1-metil-3-(5-fenilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **299b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), **299a** (640 mg, 4,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,1 g, 4,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (366,8 mg, 0,40 mmol), Xantphos (462,4 mg, 0,80 mmol) y carbonato de cesio (2,6 g, 8,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 92 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se lavó con acetonitrilo para proporcionar **299b** (1,7 g, 87 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 346,0.

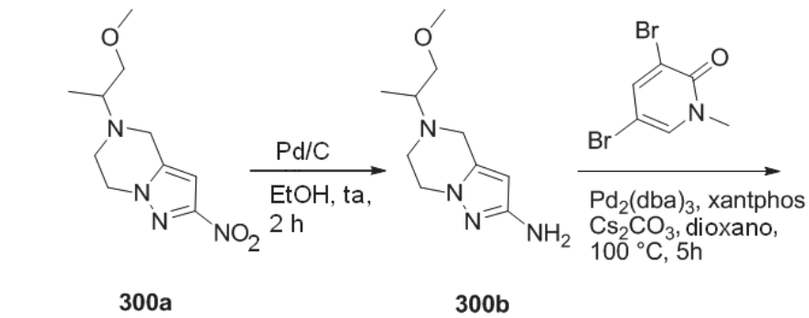
Ejemplo 299c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(5-fenil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1,6-dihidropiridin-piridin-3-il}piridin-3-il)metilo **299c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **299b** (138 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diaza-triciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (158,8 mg, 0,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (32,7 mg, 0,040 mmol), K_3PO_4 (169,6 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (108,8 mg, 0,80 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **299c** en forma de un sólido de color pardo (120 mg, 49 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 618,8.

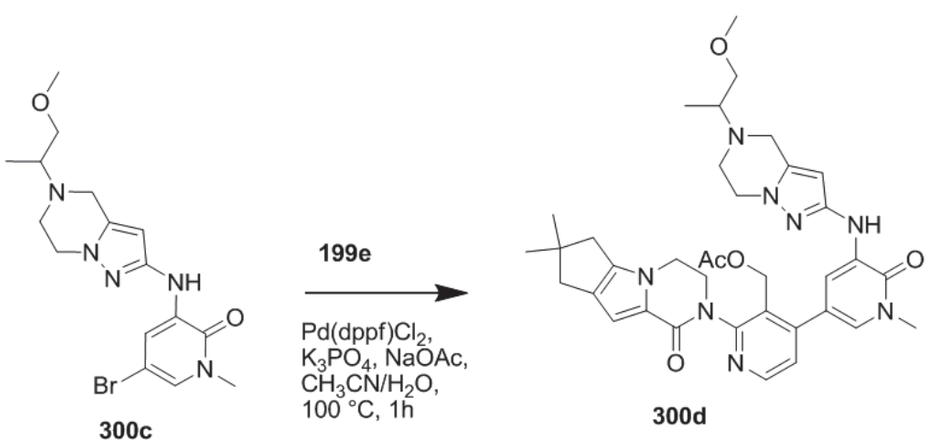
Ejemplo 299 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoxazol-3-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **299**

Una mezcla de **299c** (100 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de litio (96 mg, 4,0 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 40 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **299** en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 31 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 576,8. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 300a 5-(1-Metoxipropan-2-il)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **300a**



300a **300b**



300c **300d**

Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296c** (1,0 g, 3,7 mmol), 1-metoxipropan-2-amina (1,0 g, 11,2 mmol) y DMSO (6 ml). La mezcla se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 1,0 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo(60/1 a 1/1) para proporcionar **300a** (600 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 241,0.

Ejemplo 300b 5-(1-Metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **300b**

A una solución de **300a** (600 mg, 2,5 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió Pd/C (10 %, 60 mg). La mezcla de reacción se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **300b** en forma de un sólido de color amarillo (467 mg, 89 %), que se usó sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 211,1.

Ejemplo 300c 5-Bromo-3-(5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **300c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), **300b** (400 mg, 1,9 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (H-001) (508 mg, 1,9 mmol) y carbonato de cesio (1,24 g, 3,8 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 20 minutos, se añadieron Xantphos (109 mg, 0,19 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (87 mg, 0,095 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 30 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **300c** (436 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 396,0.

Ejemplo 300d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(1-metoxipropan-2-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo- 1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **300d**

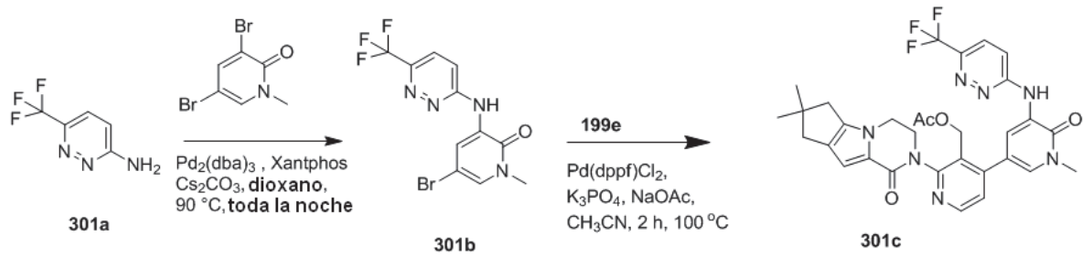
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (238 mg, 0,60 mmol), **300c** (240 mg, 0,80 mmol), K_3PO_4 (254 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (98 mg, 1,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0,030 mmol) y acetonitrilo/agua (12/0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 $\times$ 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **300d** (200 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 669,4.

Ejemplo 300 (R)-2-(3'-(Hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **300**

A una solución de **300d** (200 mg, 0,30 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (6/3/3 ml) se añadió hidróxido de litio (36 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml). La fase de agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase

orgánica combinada se secó, se filtró, y se concentró a presión reducida. La HPLC preparativa y la resolución quiral proporcionaron los dos enantiómeros: **300** (35 mg, 18,6 %) en forma de un sólido de color blanco; y **303** (28 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 627,4. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,67-4,45 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 301a 6-(Trifluorometil)piridazin-3-amina **301a**



Una mezcla de 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina (1,6 g, 8,80 mmol) e hidróxido de amonio (9 ml) en THF (3 ml) se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de este periodo, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se extrajo con diclorometano. El extracto combinado se secó sobre con $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar **301a** (1,3 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 164,1.

Ejemplo 301b 5-Bromo-1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridazin-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **301b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **301a** (750 mg, 4,6 mmol), Xantphos (532 mg, 0,92 mmol), Pd_2dba_3 (421 mg, 0,46 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldehído (H-001) (1,84 g, 6,9 mmol), Cs_2CO_3 (3,0 g, 9,2 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 90 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con metanol (30 ml). El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **301b** (1,38 g, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 350,8.

Ejemplo 301c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-6-oxo-5-{[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino}-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **301c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **301b** (300 mg, 0,86 mmol),

acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (824 mg, 1,72 mmol), CH_3COONa (140 mg, 1,72 mmol), $PdCl_2$(dppf) (70 mg, 0,086 mmol), K_3PO_4 (360 mg, 1,72 mmol), acetonitrilo (20 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **301c** en forma de un sólido de color blanco (125 mg, 23 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 622,3.

Ejemplo 301 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **301**

Una mezcla de **301c** (90 mg, 0,14 mmol) e hidróxido de litio (24 mg, 0,56 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (6 ml/4 ml/2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **301c** en forma de un sólido de color blanco (39 mg, 48 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 580,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98-4,97 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 2H), 1,2 (s, 6H).

Ejemplo 302a N-Metil(1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanamina **302a**

A una solución agitada de $MeNH_2$ (30 % en peso en agua) (2,5 g, 20 mmol) en acetona (10 ml) a 0 °C (baño de hielo) se añadió K_2CO_3 (415 mg, 3 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (220 mg, 1 mmol) en acetona (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar **302a** en forma de un aceite de color amarillo (170 mg, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: $(M+H)^+$ 171.

Ejemplo 302b N-Metil-N-((1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metil)oxetan-3-amina **302b**

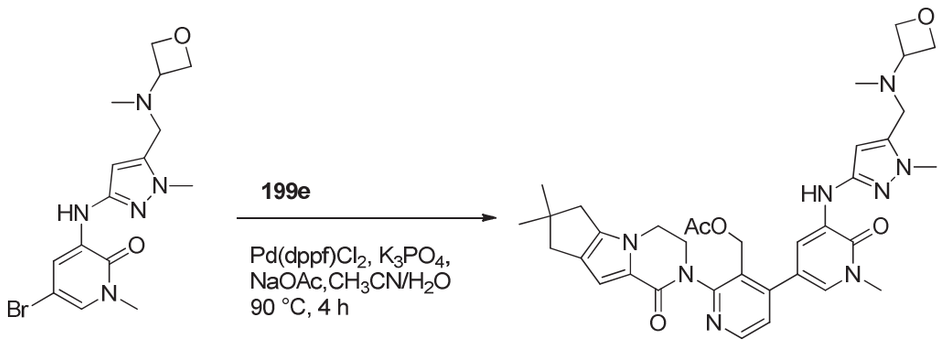
A una mezcla de **302a** (170 mg, 1 mmol) en metanol (4 ml), se añadieron $ZnCl_2$ (1 mmol/l en éter dietílico) (2 ml, 2 mmol) y oxetan-3-ona (150 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente con protección de nitrógeno, seguido de la adición de $NaBH_3CN$

(130 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y el disolvente se retiró. El residuo se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 50:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **302b** en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 80 %, dos etapas). LCMS: $(M+H)^+$ 227. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 6,99 (s, 1H), 4,52 (t, *J* = 6,5, 2H), 4,42 (t, *J* = 6, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 302c 1-Metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-amina **302c**

A una solución de **302b** (1,8 g, 7,96 mmol) en etanol (20 ml) y agua (20 ml), se añadieron NH_4Cl (3,3 g, 63,6 mmol) y polvo de hierro (1,80 g, 31,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de eso, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml), se secó con Na_2SO_4, y se concentró para proporcionar el producto en bruto, que se purificó sobre columna ultrarrápida eluyendo con 50:1 de cloruro de metileno/metanol que contenía 0,5 % de trietilamina para proporcionar **302c** en forma de un aceite de color amarillo (1,3 g, 83 %). LCMS: $(M+H)^+$ 197.

Ejemplo 302d 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **302d**



302d **302e**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 292c, y partiendo de **302c** y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona se obtuvo **302d** con un 63 % de rendimiento. LCMS: $(M+H)^+$ 383. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,5, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,50 (t, *J* = 7, 2H), 4,40 (t, *J* = 6,5, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 302e Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.02,6]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-5-{[metil(oxetan-3-il)amino]metil}-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **302e**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **302d** (200 mg, 0,52 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (210 mg, 0,53 mmol), $PdCl_2$(dppf) (37 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (250 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrilo (8 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con N_2. La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **302e** en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 44 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 655,3.

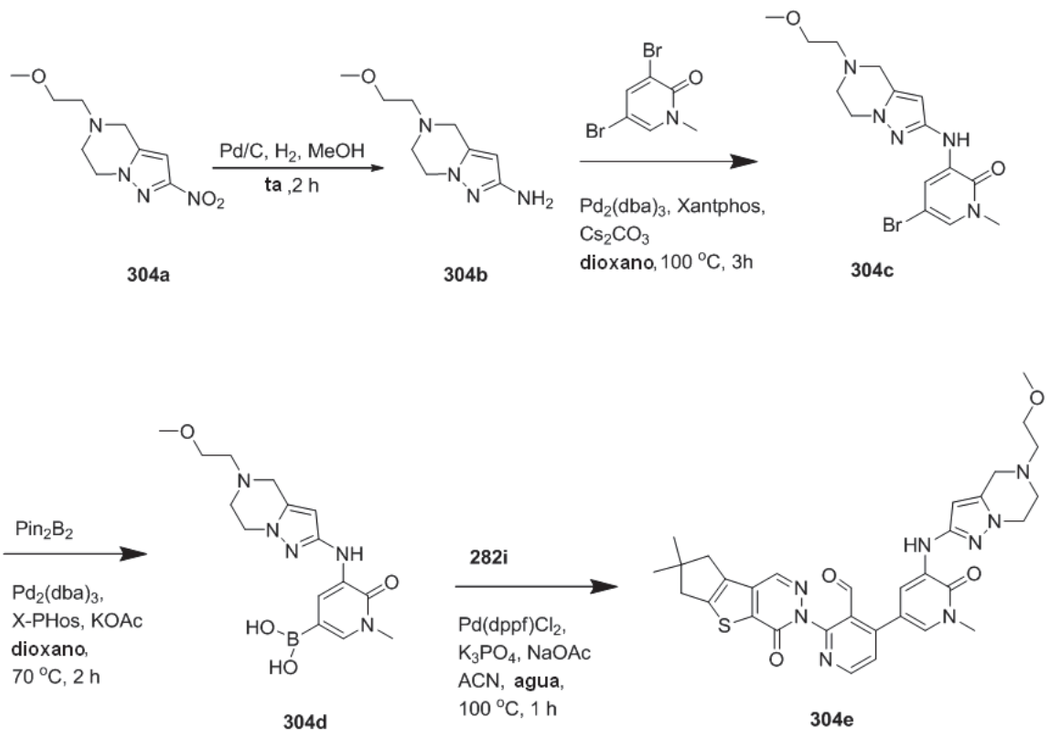
Ejemplo 302 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **302**

Una mezcla de **302e** (150 mg, 0,23 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (90 mg, 2,3 mmol) en THF (8 ml), *i*-propanol (8 ml), y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (3 x 15 ml). El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **302** en forma de un sólido de color amarillo pálido (105 mg, 75 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 612,8. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 3H), 4,40-4,38 (m, 3H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H),2,43-2,42 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 303 (*S*)-10-[3-(Hidroximetil)-4-[5-({5-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **303**

Siguiendo el Ejemplo 300, se obtuvo el enantiómero individual **303** (28 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 627,4. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,67-4,45 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 304a 5-(2-Metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **304a**



A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (190 mg, 1,13 mmol) **125i** en acetonitrilo (10 ml) se añadieron K_2CO_3 (311,9 mg, 2,26 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (188,3 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 17 h con irradiación de microondas. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **304a** en forma de un sólido de color blanco (230 mg, 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 227,0.

Ejemplo 304b 5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **304b**

A una solución de **304a** (286 mg, 1,26 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C (28,6 mg). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con H_2. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **304b** en forma de un sólido de color amarillo (240 mg, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 197,0.

Ejemplo 304c 5-Bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **304c**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **304b** (230 mg, 1,17 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (468,4 mg, 1,76 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (53,5 mg, 0,0585 mmol),

Xantphos (67,6 mg, 0,117 mmol), Cs_2CO_3 (762,8 mg, 2,34 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **304c** en forma de un sólido oscuro (380 mg, 85 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 382,2.

Ejemplo 304d 3-(5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **304d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **304c** (330 mg, 0,86 mmol), Pin_2B_2 (329 mg, 1,30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0,043 mmol), X-phos (41 mg, 0,086 mmol), acetato potásico (169 mg, 1,726 mmol), y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar **304d** en forma de un aceite oscuro (240 mg, 80 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 348,3.

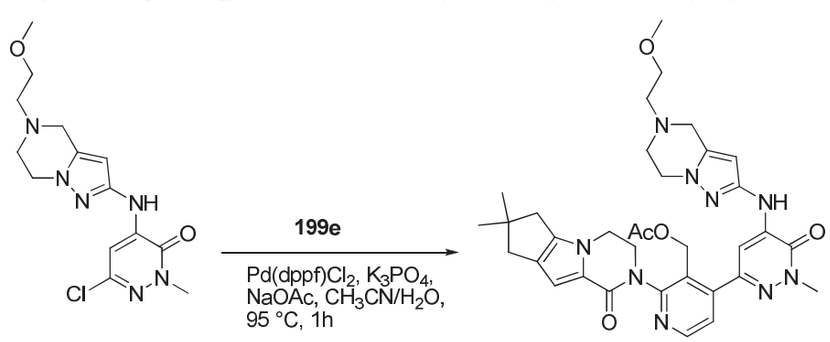
Ejemplo 304e 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridina-3-carbaldehído **304e**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído **282i** (60 mg, 0,167 mmol), **304d** (143,4 mg, 0,334 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (6,8 mg, 0,0084 mol), K_3PO_4 (70,8 mg, 0,334 mmol), acetato sódico (27,4 mg, 0,334 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (3 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 1 h con protección de N_2. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **304e** (80 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 626,8.

Ejemplo 304 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **304**

A una solución de **304e** (80 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (4 ml) y metanol (4 ml) se añadió $NaBH_4$ (9,7 mg, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó con NH_4Cl acuoso (10 ml) y se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **304** (23,5 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 628,8. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,50 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,92-2,89 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ejemplo 305a 6-Cloro-4-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **305a**



305a **305b**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **304b** (392 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (446 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (115 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 15 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **305a** (412 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 338,9.

Ejemplo 305b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-

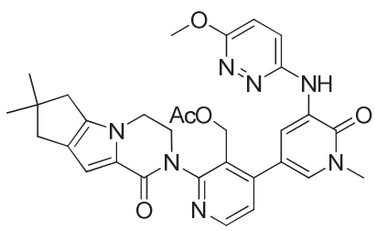
pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)metilo **305b**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **305a** (200 mg, 0,60 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (238 mg, 0,60 mmol), K_3PO_4 (254 mg, 1,2 mmol), acetato sódico (98 mg, 1,2 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (22 mg, 0,030 mmol) y acetonitrilo/agua (8/0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (20 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 × 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **305b** (169 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 655,9.

Ejemplo 305 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **305**

A una solución de **305b** (160 mg, 0,24 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (6/4/3 ml) se añadió hidróxido de litio (29 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase de agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó y se concentró a presión. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **305** en forma de un sólido de color blanco (88 mg, 60 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 614,3. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,59-4,57 (m, 3H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 4H), 3,92-3,90 (m, 4H, solapado), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 306a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **306a**



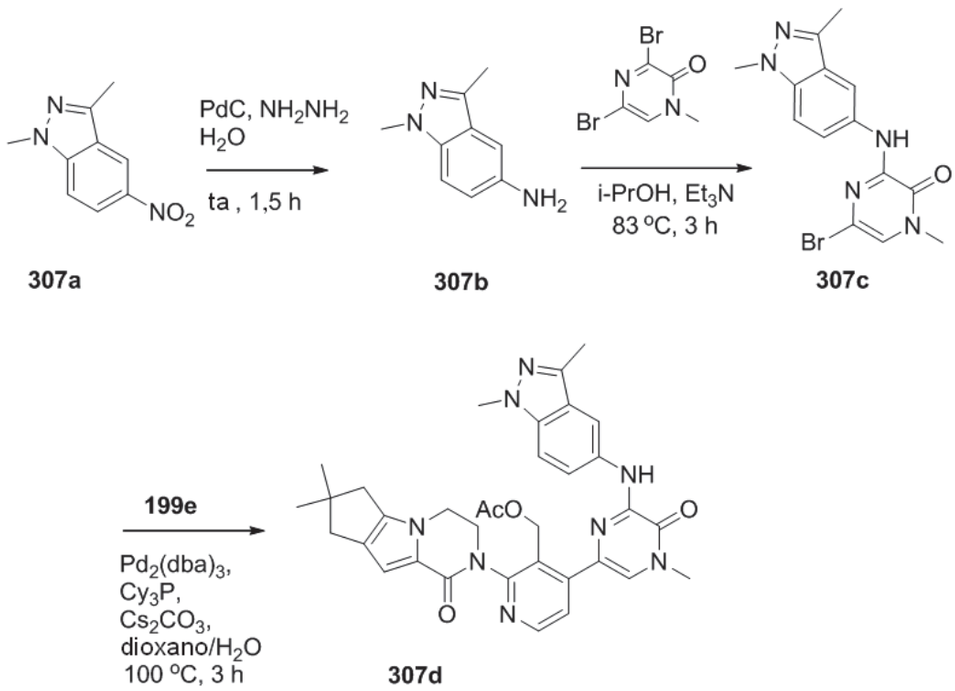
306a

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 6-metoxipiridazin-3-amina (65 mg, 0,52 mmol), Xantphos (29 mg, 0,050 mmol), Pd_2dba_3 (45 mg, 0,050 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (281 mg, 0,52 mmol), Cs_2CO_3 (326 mg, 1,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a reflujo durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). El acetato de etilo se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **306a** (180 mg, 60 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 584,3.

Ejemplo 306 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **306**

Una mezcla de **306a** (180 mg, 0,32 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (84 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml), y agua (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). El acetato de etilo se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **306** (80 mg, 49 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 542,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,94-4,93 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1 H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 307a 1,3-Dimetil-5-nitro-1*H*-indazol **307a**



A una solución de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)etanona (500 mg, 2,5 mmol) en etanol anhidro (15 ml) se añadió clorhidrato de 1,1-dimetilhidrazina (3,38 g, 35,0 mmol) con protección de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h y se evaporó a presión reducida para proporcionar **307a** en bruto (3,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 192,2.

Ejemplo 307b 1,3-Dimetil-1*H*-indazol-5-amina **307b**

A una solución de **307a** (en bruto, 2,5 mmol) en etanol (95 %, 30 ml) se añadieron $NH_2NH_2.H_2O$ (1,25 g, 25,0 mmol), y Pd/C (100 mg) con protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol anhidro (5 ml) para proporcionar **307b** en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 84 % en dos etapas). MS-ESI: $[M+H]^+$ 162,3.

Ejemplo 307c 5-Bromo-3-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-ilamino-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona **307c**

A una solución de **307b** (280 mg, 1,74 mmol) en *i*-propanol (7 ml) se añadieron trietilamina (352 mg, 3,48 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona (H-005) (700 mg, 2,61 mmol). Después de agitarse a reflujo durante 6 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con *i*-propanol (2 x 2 ml), y se secó a 60 °C a presión reducida para proporcionar **307c** en forma de un sólido de color pardo (560 mg, 92 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 347,8.

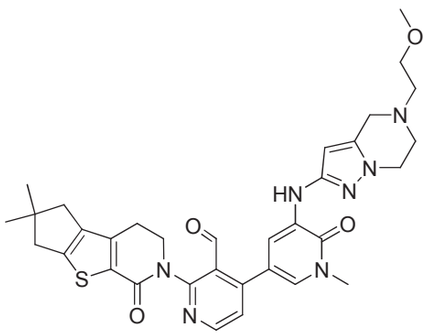
Ejemplo 307d Acetato de (4-{6-[(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **307d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **307c** (300 mg, 0,86 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), agua (1 ml), acetato de [4-(dihidroxiboranil)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **199e** (512 mg, 1,28 mmol) y carbonato de cesio (560 mg, 1,72 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Cy_3P (96 mg, 0,34 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (79 mg, 0,086 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **307d** (230 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 620,9.

Ejemplo 307 3-[4-[6-[(1,3-Dimetilindazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **307**

Una mezcla de **307d** (230 mg, 0,37 mmol), e hidróxido de litio (89 mg, 3,7 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **307** (41 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 578,4. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,17-5,14 (m, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92-3,70 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 308a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridina-3-carbaldehído **308a**



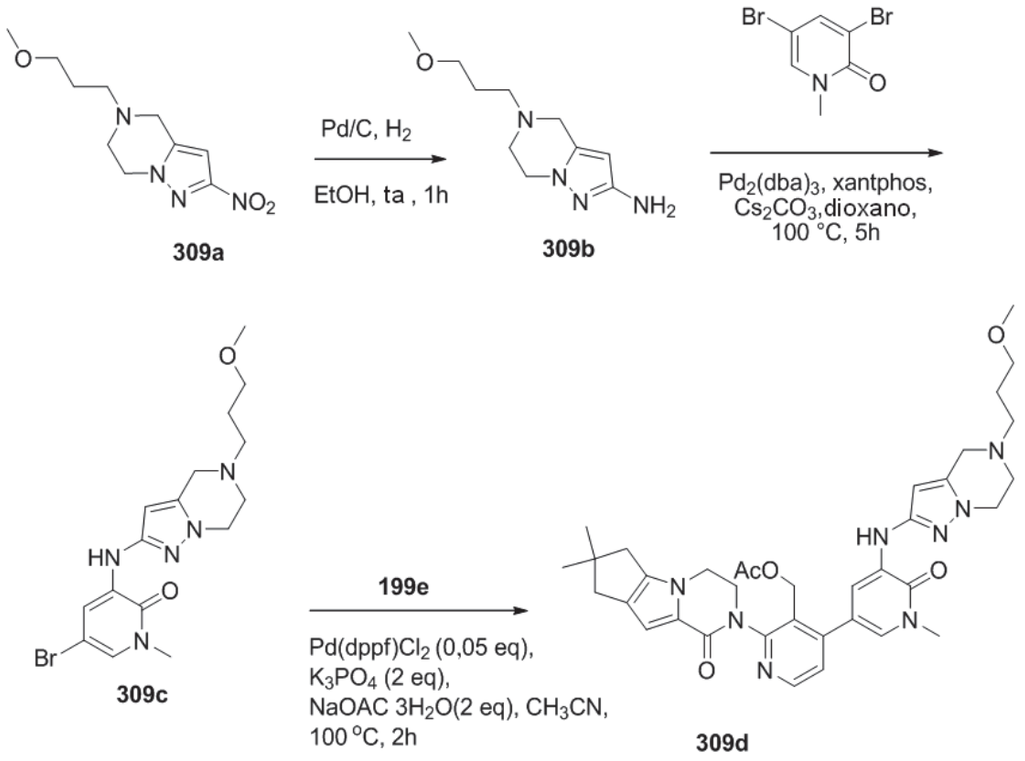
308a

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 304, y partiendo de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **109a** (250 mg, 0,693 mmol) y 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **304d** (595 mg, 0,1,386 mmol), se obtuvo **308a** en forma de un sólido de color amarillo (250 mg, 57 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 628,3.

Ejemplo 308 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **308**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 304, y partiendo de **308a** (230 mg, 0,366 mmol) y $NaBH_4$ (27,7 mg, 0,732 mmol), se obtuvo **308** en forma de un sólido de color blanco (53,2 mg, 23 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 629,8. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,68-2,53 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 309a 5-(3-Metoxipropil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **309a**



Un vial de microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296c** (600 mg, 2,2 mmol), 3-metoxipropan-1-amina (595 mg, 6,6 mmol) y DMSO (6 ml). Se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó y se filtró. El filtrado se concentró a presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **309a** (350 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 241,1.

Ejemplo 309b 5-(3-Metoxipropil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **309b**

A una solución de **309a** (300 mg, 1,25 mmol) en etanol (20 ml) se añadió Pd/C (10 %, 30 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **309b** en forma de un sólido de color amarillo (250 mg, 92 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS-ESI: $[M+H]^+$ 211,3.

Ejemplo 309c 5-Bromo-3-(5-(3-metoxipropil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **309c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), **309b** (250 mg, 1,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (55 mg, 0,060 mmol), Xantphos (70 mg, 0,12 mmol), carbonato de cesio (782 mg, 2,4 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a 100 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar **309c** (200 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 396,2.

Ejemplo 309d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(3-metoxipropil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **309d**

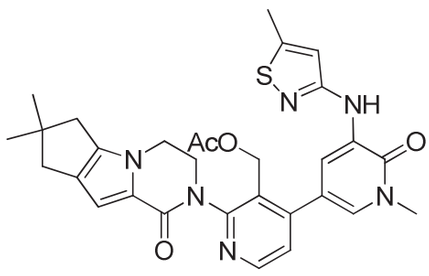
Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **309c** (120 mg, 0,30 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), monohidrato de acetato sódico (82 mg, 0,60 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 0,015 mmol) y acetonitrilo/agua (8/0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 $\times$ 10 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar **309d** (150 mg, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 668,9.

Ejemplo 309 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **309**

A una solución de **309d** (120 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (5/3/3 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (76 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **309** en forma de un sólido de color blanco (85 mg,

76 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 627,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,05 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,64 (m, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,93 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,59-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 310a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-tiazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **310a**



310a

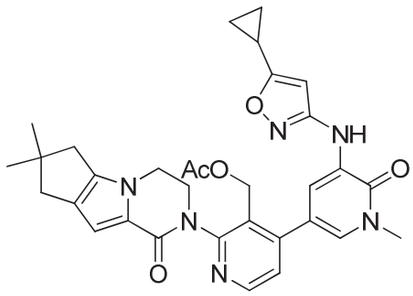
Un tubo de cierre hermético de 25 ml se cargó con acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (150 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de 5-metilisotiazol-3-amina (55 mg, 0,33 mmol), Cs_2CO_3 (183 mg, 0,56 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0,030 mmol), Xantphos (35 mg, 0,060 mmol), y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 110 °C con irradiación de microondas durante 0,5 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con 20:1 de cloruro de metileno/metanol para proporcionar **310a** en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 31 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 573,2.

Ejemplo 310 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisotiazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **310**

A una solución de **310a** (50 mg, 0,090 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (4 ml/4 ml/1 ml) se añadió hidróxido de litio (21 mg, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo, que se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **310** en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 43 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 530,8. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz,

1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,66-4,47 (m, 2H), 4,28-4,27 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,52-2,50 (m, solapado, 5H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 311a Acetato de (4-{5-[(5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **311a**



311a

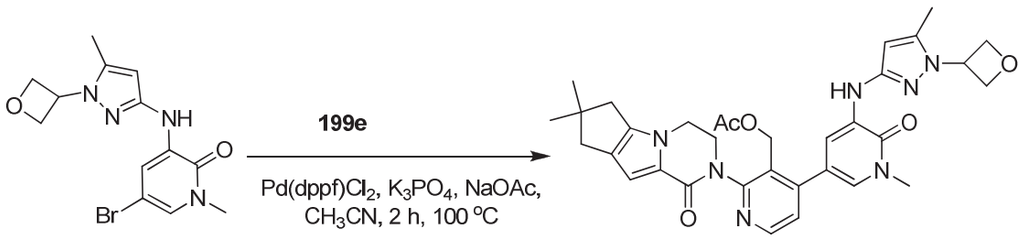
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-ciclopropilisoxazol-3-amina (80 mg, 0,65 mmol), Xantphos (29 mg, 0,050 mmol), Pd_2dba_3 (45 mg, 0,050 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (350 mg, 0,65 mmol), Cs_2CO_3 (390 mg, 1,2 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 minutos, se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó a continuación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **311a** (120 mg, 32 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 583,2.

Ejemplo 311 3-[4-[5-[(5-Ciclopropilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **311**

Una mezcla de **311a** (120 mg, 0,20 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (80 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **311** (65 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 541,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H),

4,24-4,18 (m, 3 H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,44-243 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,22 (s, 6H) 1,03-0,99 (m, 2H), 0,84-0,81 (m, 2H).

Ejemplo 312a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **312a**



312a **312b**

Una mezcla de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **115a** (200 mg, 0,71 mmol), 3-yodooxetano (647 mg, 3,53 mmol), Cs_2CO_3 (1150 mg, 3,53 mmol) y acetonitrilo (5 ml) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **312a** en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 50 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 339,1.

Ejemplo 312b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-{[5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **312b**

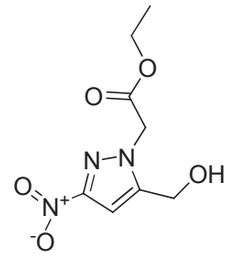
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **312a** (170 mg, 0,50 mmol), ácido (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,{3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), CH_3COONa (82 mg, 1,00 mmol), $PdCl_2$(dppf) (41 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,00 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **312b** en forma de un sólido de color blanco (172 mg, 56 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 612,4.

Ejemplo 312 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **312**

Una mezcla de **312b** (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de litio (14 mg, 0,60 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (6/4/2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y

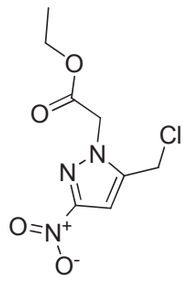
diclorometano (3 x 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **312** en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 64 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 569,9. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 3H), 4,81-4,78 (m, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Ejemplo 313a 2-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo **313a**



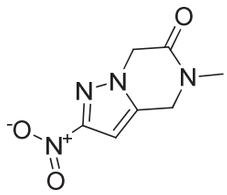
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con acetonitrilo (30 ml), (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (1,43 g, 10,0 mmol), Cs_2CO_3 (490 mg, 1,5 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (2,00 g, 12 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **313a** (1,65 g, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 229,9.

Ejemplo 313b 2-(5-(Clorometil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo **313b**



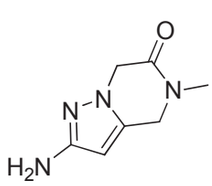
A una mezcla de **313a** (1,50 g, 6,55 mmol) en $CHCl_3$ (60 ml) enfriada a 0 °C se añadió lentamente $SOCl_2$ (2,34 g, 19,6 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. Esta mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. A continuación se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua. La fase orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **313b** (1,1 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 247,9.

Ejemplo 313c 5-Metil-2-nitro-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313c**



A una solución de **313b** (1,0 g, 4,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió una solución de CH_3NH_2 (1,07 g, 12,0 mmol, 35 % en metanol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó con agua (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **313c** (450 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 196,9.

Ejemplo 313d 2-Amino-5-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313d**



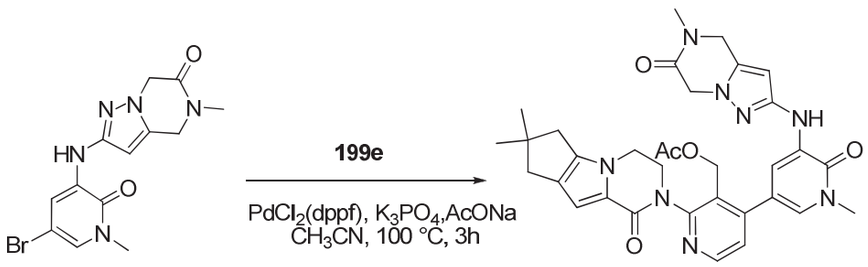
A una solución de **313c** (450 mg, 2,3 mmol) en etanol (30 ml) se añadió Pd/C (10 %, 400 mg). La reacción se cargó con gas hidrógeno (a través de un globo) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **313d** en forma de un sólido de color amarillo (320 mg, 84 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS-ESI: $[M+H]^+$ 167,1.

Ejemplo 313e 2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313e**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **313d** (300 mg, 1,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (482 mg, 1,8 mmol), carbonato de cesio (1,17 g, 3,6 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (104 mg, 0,18 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (82 mg, 0,090 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 30 m). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para proporcionar **313e** (390 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 313f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-6-oxo-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **313f**



313e **313f**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **313e** (150 mg, 0,43 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (170 mg, 0,43 mmol), K_3PO_4 (183 mg, 0,86 mmol), acetato sódico (71 mg, 0,86 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (35 mg, 0,043 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **313f** (131 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 625,3.

Ejemplo 313 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **313**

Una mezcla de **313f** (130 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio (10 mg, 0,42 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 7 ml) y agua (2 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (3 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **313** (60 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 582,8. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,62-4,54 (m, 4H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 314a 1-(6-Nitropiridin-3-il)azetidin-3-ol **314a**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetonitrilo (50 ml), 5-fluoro-2-nitropiridina (1,2 g, 7,9 mmol), K_2CO_3 (2,1 g, 15,8 mmol) y clorhidrato de azetidin-3-ol (1,3 g, 11,9 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para proporcionar **314a** (1,1 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 196,0.

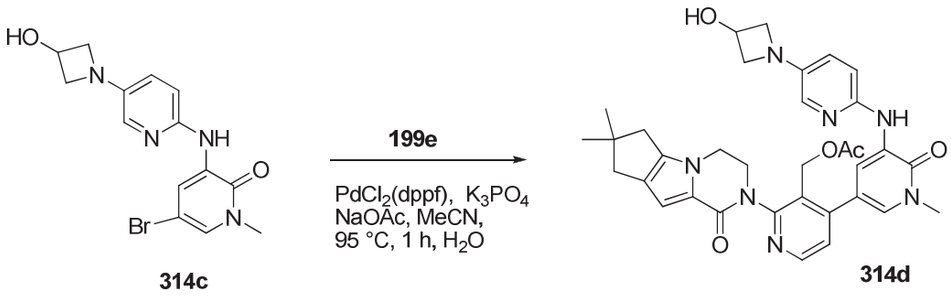
Ejemplo 314b 1-(6-Aminopiridin-3-il)azetidin-3-ol **314b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **314a** (1,0 g, 5,1 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (10 % húmedo, 100 mg), y etanol (40 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **314b** en forma de un sólido de color amarillo (792 mg, 85 %). MS-ESI: [M+H]+ 166,1.

Ejemplo 314c 5-Bromo-3-(5-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **314c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **314b** (792 mg, 4,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol), tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (440 mg, 0,48 mmol), Xantphos (555 mg, 0,96 mmol), Cs_2CO_3 (3,1 g, 9,6 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 90 °C durante 3,0 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para proporcionar **314c** en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 89 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 351,1.

Ejemplo 314d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(3-hidroxiazetidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-il)piridin-3-il)metilo **314d**



Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **314c** (176 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (198 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (41 mg, 0,050 mmol), K_3PO_4 (212,0 mg, 1,0 mmol), acetato sódico (82,0 mg, 1,0 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 hora. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **314d** en bruto en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 623,8.

Ejemplo 314 3-[4-[5-[[5-(3-Hidroxiazetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **314**

Una mezcla de **314d** (producto en bruto, 311,5 mg, 0,50 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (300 mg, 12,5 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (2:2:1,10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **314** (46 mg, dos etapas: 16 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 581,9. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,83-6,81 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,17-4,14 (m, 4H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 2H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,31-2,30 (m, 1H),1,27 (s, 6H).

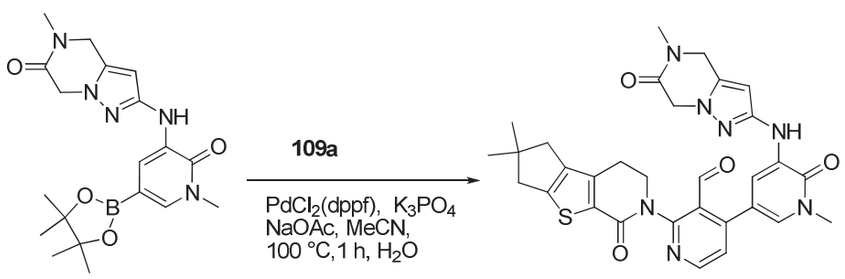
Ejemplo 315 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **315**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo (3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona por 2-aminopiridina, se preparó **315**. 27,3 mg, 60 % de rendimiento. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,42 – 4,47 (m, 1H), 4,17 – 4,21 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,48 (dt, *J* = 11,1, 6,6 Hz, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,90 – 1,84 (m, 3H), 1,22 (s, 6H). ES-MS *m/z* 611,4 [M+1].

Ejemplo 316 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **316**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina por 2-aminopiridina, se preparó **316**. 43,2 mg, 84 % de rendimiento. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,38 – 4,46 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,19 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 3,82 – 3,96 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H). ES-MS *m/z* 558,3 [M+1].

Ejemplo 317a 5-Metil-2-(1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **317a**



317a **317b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 2-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-metil-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313e** (270 mg, 1,0 eq., 0,68 mmol), Pin_2B_2 (863,6 mg, 5,0 eq., 3,4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (62,4 mg, 0,1 eq., 0,068 mmol), X-Phos (64,8 mg, 0,2 eq., 0,14 mmol), acetato potásico (200 mg, 3,0 eq., 2,04 mmol), y dioxano (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **317a** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 399,9.

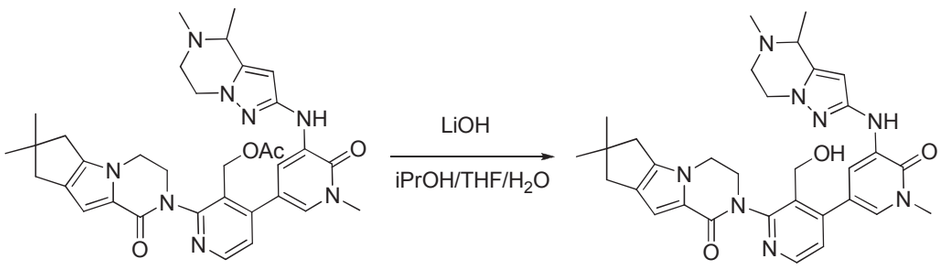
Ejemplo 317b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-6-oxo-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carbaldehído **317b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **317a** (100 mg, 0,28 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **109a** (112 mg, 0,28 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (22,9 mg, 0,028 mmol), K_3PO_4 (118,7 mg, 0,56 mmol), acetato sódico (45,9 mg, 0,56 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para proporcionar **317b** en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 36 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 597,8.

Ejemplo 317 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **317**

Una mezcla de **317b** (60 mg, 0,10 mmol) y $NaBH_4$ (11,3 mg, 0,30 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **317** (15 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: [M+H]+ 599,8. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,0 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,82-4,66 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,42-4,33 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 318a Acetato de {4-[5-({4,5-dimetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10- il}piridin-3-il}metilo **318a**



318a **318b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **287i** (123 mg, 1,0 eq., 0,74 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (400 mg, 1,0 eq., 0,74 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (68 mg, 0,1 eq., 0,074 mmol), Xantphos (86 mg, 0,2 eq., 0,148 mmol), Cs_2CO_3 (487 mg, 2,0 eq., 1,48 mmol), y dioxano (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **318a** en forma de un sólido de color pardo (221 mg, 48 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 624,9.

Ejemplo 318b 10-{4-[5-({4,5-Dimetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-3-(hidroximetil)piridin-2-il}-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **318b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **318a** (200 mg, 1,0 eq., 0,32 mmol), hidróxido de litio (38 mg, 5,0 eq., 1,60 mmol), *i*-propanol/THF (8/8 ml), y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar la mezcla racémica **318b** en forma de un sólido de color amarillo (91 mg, 43 %).

Ejemplo 318 (R)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **318**

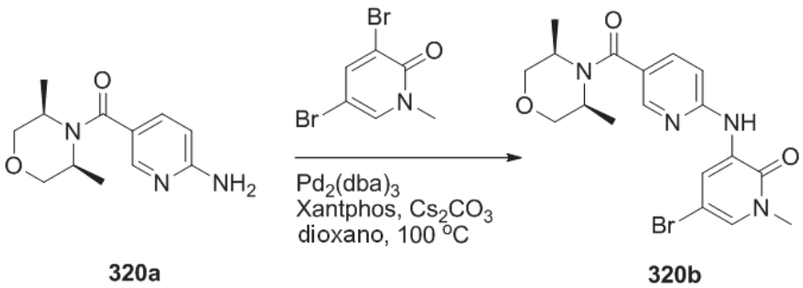
La resolución por HPLC quiral (columna: OZ-H, 100 % de metanol (0,1 % de acetato de etilo)) de **318b** separó los enantiómeros **318** y **319**. **318**: MS-ESI: $[M+H]^+$ 582,8. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, *J* =

2,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, solapado, 4H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,29 (s, 6H).

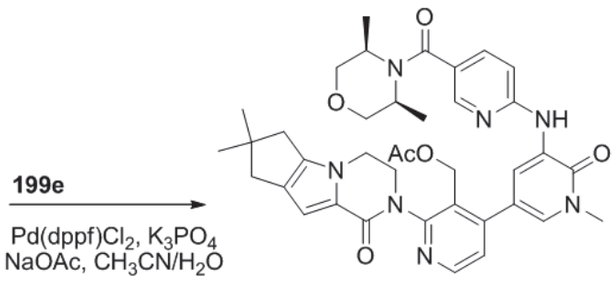
Ejemplo 319 (S)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **319**

La resolución por HPLC quiral (columna: OZ-H, 100 % de metanol (0,1 % de acetato de etilo)) del racémico **318b** separó los enantiómeros **318** y **319**. **319**: MS-ESI: $[M+H]^+$ 582,8. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, solapado, 4H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 320a (6-Aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a**



320a **320b**



320c

A una solución de (3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolina (1,15 g, 10 mmol) en DMF (15 ml) se añadió HATU (3,8 g, 10 mmol), DIPEA (2,6 g, 20 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (1,38 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. A continuación se filtró y el filtrado se purificó con Combiflash (A: 1‰ de NH_4HCO_3/agua, B: acetonitrilo) para proporcionar **320a** (650 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 236,1.

Ejemplo 320b 5-Bromo-3-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **320b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **320a** (160 mg, 1,0 eq., 0,68 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (273 mg, 1,5 eq., 1,02 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (64 mg, 0,1 eq., 0,070 mmol), Xantphos (79 mg, 0,2 eq., 0,14 mmol), Cs_2CO_3 (444 mg, 2,0 eq., 1,36 mmol), y dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar **320b** (190 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 420,8.

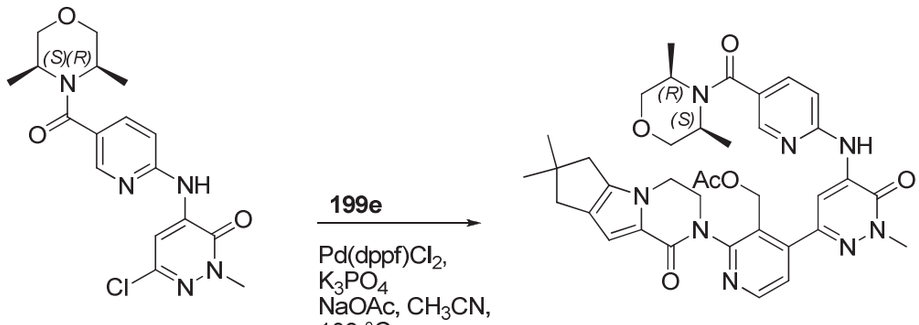
Ejemplo 320c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-{[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **320c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **320b** (150 mg, 1,0 eq., 0,36 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (286 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), $PdCl_2$(dppf) (29 mg, 0,10 eq., 0,040 mmol), K_3PO_4 (153 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), acetato sódico (59 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **320c** (161 mg, 64 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 693,8.

Ejemplo 320 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **320**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **320b** (145 mg, 1,0 eq., 0,21 mmol), hidróxido de litio (26 mg, 5,0 eq., 1,05 mmol), THF (4,0 ml), *i*-propanol (4,0 ml), y agua (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **320** (35 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 651,9.

Ejemplo 321a 6-Cloro-4-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **321a**



321a **321b**

Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (6-aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a** (235 mg, 1,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (232 mg, 1,05 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol) y 1,4-dioxano (6,0 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (116 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (70 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1 a 1:10) para proporcionar **321a** (140 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 378,3.

Ejemplo 321b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-{[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo **321b**

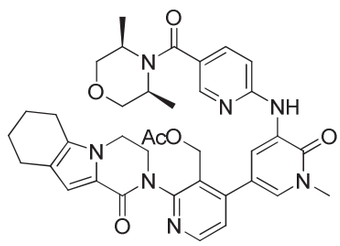
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **321a** (140 mg, 0,37 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (355 mg, 0,74 mmol), K_3PO_4 (157 mg, 0,74 mmol), acetato sódico (61 mg, 0,74 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (36 mg, 0,040 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,2 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1,5 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a

presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **320b** (105 mg, 41 %) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 695,3.

Ejemplo 321 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **321**

A una solución de **321b** (105 mg, 0,15 mmol) en THF/*i*-propanol/agua (2/1/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (36 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1‰ de NH_4HCO_3/agua, B: acetonitrilo) para proporcionar **321** (100 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 652,8. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,01-4,00 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 322a Acetato de (4-(5-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **322a**



322a

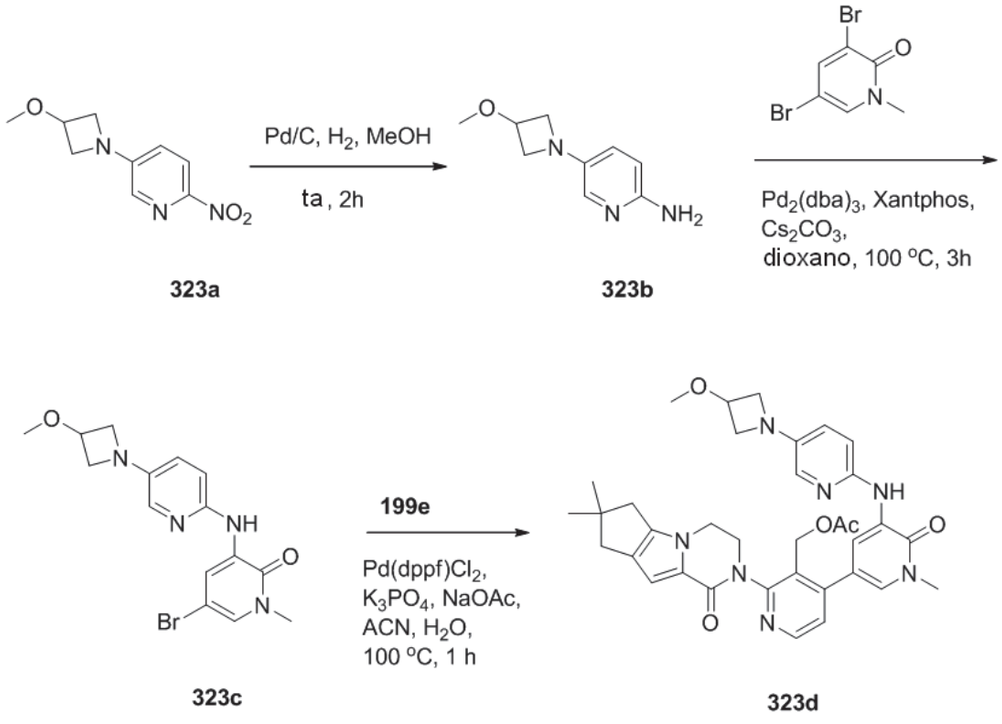
Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con (6-aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a** (120 mg, 0,50 mmol), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217a** (262 mg, 0,50 mmol), carbonato de cesio (326 mg, 1,0 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (45 mg, 0,050 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A

continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80/1 a 50/1) para proporcionar **322a** (200 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 680,3.

Ejemplo 322 2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **322**

A una solución de **322a** (136 mg, 0,20 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(4/2/1 ml) se añadió hidróxido de litio (48 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 2 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1‰ de NH_4HCO_3/agua, B: acetonitrilo) para proporcionar **322** (50 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]+ 638,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,23-3,99 (m, 5H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, solapado, 5H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 323a 5-(3-Metoxiazetidin-1-il)-2-nitropiridina **323a**



Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con clorhidrato de 3-metoxiazetidina (1,0 g, 8,09 mmol), 5-bromo-2-nitropiridina (1,97 g, 9,71 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (370,1 mg, 0,404 mmol), Xantphos (467,6 mg, 0,809 mmol), Cs_2CO_3 (7,9 g, 24,3 mmol), y dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **323a** en forma de un sólido de color amarillo (1,63 g, 96 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 210,2.

Ejemplo 323b 5-(3-Metoxiazetidin-1-il)piridin-2-amina **323b**

A una solución de **323a** (1,5 g, 7,17 mmol) en metanol (150 ml) se añadió Pd al 10 %/C (150 mg). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con H_2. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **323b** en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g, 93 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 180,1.

Ejemplo 323c 5-Bromo-3-(5-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **323c**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **323b** (1,2 g, 6,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,14 g, 8,04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (306,5 mg, 0,335 mmol), Xantphos (387,3 mg, 0,67 mmol), Cs_2CO_3 (4,37 g, 13,4 mmol), y dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 3 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar **323c** en forma de un sólido de color pardo (1,16 g, 47 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 364,8.

Ejemplo 323d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **323d**

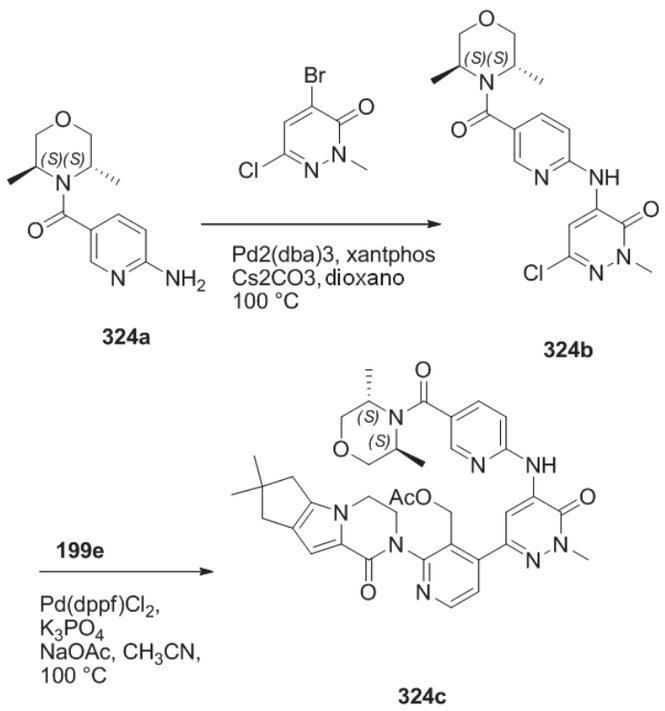
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **323c** (150 mg, 0,411 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (326,5 mg, 0,822 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (16,8 mg, 0,0205 mmol), K_3PO_4 (174,3 mg, 0,822 mmol), acetato sódico (67,5 mg, 0,822 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (5 gotas). Después

de burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **323d** en forma de un aceite de color amarillo (180 mg, 68,7 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 637,8.

Ejemplo 323 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **323**

A una solución de **323d** (160 mg, 0,251 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml), y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (95 mg, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. A continuación se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **323** (33,8 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 595,8. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,31-4,19 (m, 4H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 324a (6-Aminopiridin-3-il)((3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **324a**



A una solución de (3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina (115 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (380 mg, 1,0 mmol), DIPEA (260 mg, 2,0 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (138 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se filtró y se purificó con Combiflash (A: 1‰ de NH_4HCO_3/agua, B: acetonitrilo) para proporcionar **324a** (80 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): 236,1 (M+H).

Ejemplo 324b 6-Cloro-4-(5-((3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **324b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (8 ml), carbonato de cesio (221 mg, 0,68 mmol), **324a** (80 mg, 0,34 mmol) y 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (80 mg, 0,36 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 5 minutos, se añadieron Xantphos (40 mg, 0,068 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (24 mg, 0,034 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1 a 100 % de acetato de etilo) para proporcionar **324b** (40 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 378,3.

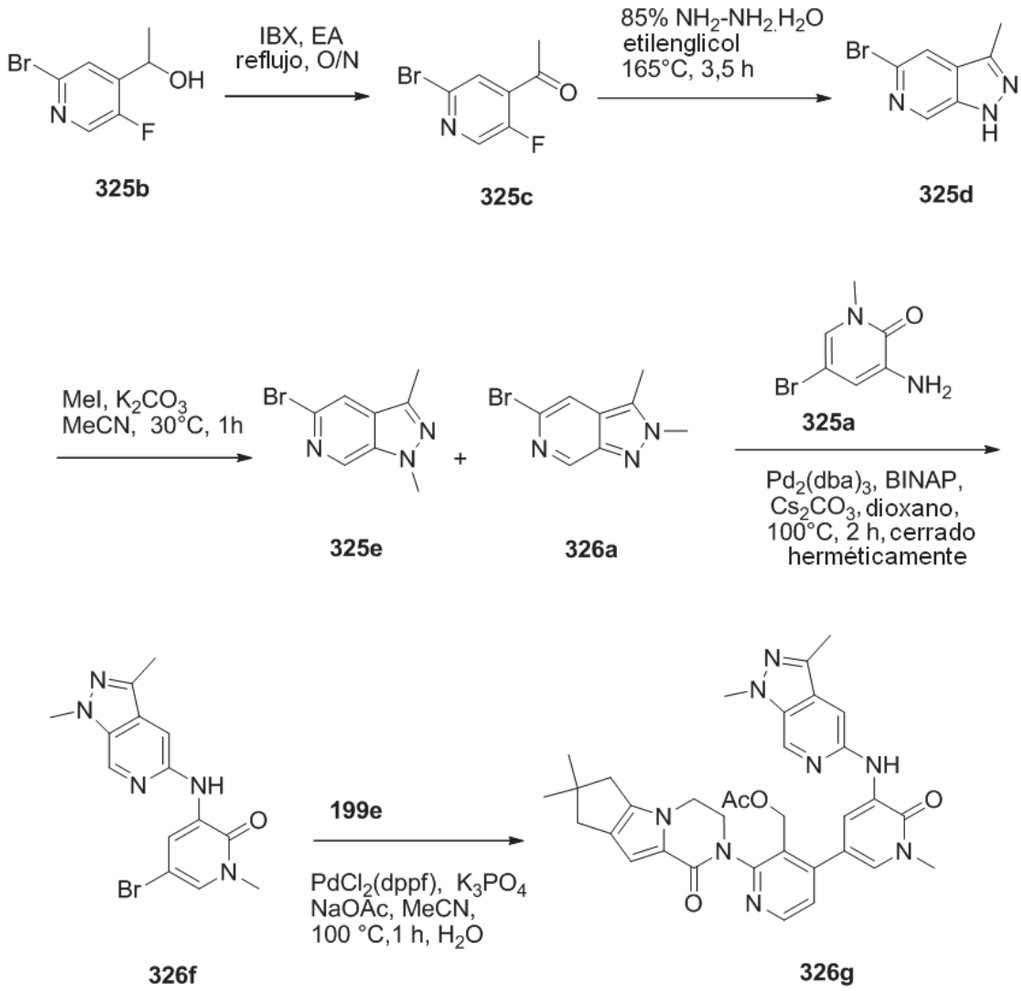
Ejemplo 324c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-{[(3*S*,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo **324c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **324b** (40 mg, 0,11 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (105 mg, 0,22 mmol), K_3PO_4 (47 mg, 0,22 mmol), acetato sódico (18 mg, 0,22 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (20 mg, 0,022 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (6 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1,5 h. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **324c** (40 mg, 52 %) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 695,3.

Ejemplo 324 3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-Dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **324**

A una solución de **324c** (40 mg, 0,057 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(1/1/0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (14 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1‰ de NH_4HCO_3/agua, B: acetonitrilo) para proporcionar **324** (10 mg, 27,7 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]+ 653,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 325a 3-Amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **325a**



325b **325c** **325d** **325e** **326a** **325a** **326f** **326g**

A una solución de 5-bromo-3-(difenilmetilenamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,82 g, 10,4 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió HCl/dioxano 4 M (7,8 ml, 31,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con *terc*-butil metil éter y se filtró. El sólido se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). El pH de la mezcla resultante se ajustó a entre 7 y 8 por adición gradual de K_2CO_3. La fase de agua se separó y se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar **325a** en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 52 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 202,9.

Ejemplo 325b 1-(2-Bromo-5-fluoropiridin-4-il)etanol **325b**

A un matraz de tres bocas de 250 ml se añadió una solución en THF (20 ml) de 2-bromo-5-fluoropiridina (8,80 g, 50 mmol). A -78 °C, se añadió LDA (25,0 ml, 50 mmol, 2,5 M en THF) gota a gota a la solución. Después de agitar durante 5 min, se añadió gota a gota diisopropilamina (7,0 ml, 50 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se agitó a -78 °C durante 4 h. Se añadió gota a gota una solución en THF de acetaldehído (11 ml, 55 mmol, 5 M en THF) mediante una jeringa. Los contenidos se retiraron del baño de refrigeración y se agitaron con calentamiento a temperatura ambiente durante

una noche. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se agitó vigorosamente durante 5 min. Los contenidos se concentraron a presión reducida y el residuo se extrajo con etil éter (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1 a 5:1) para proporcionar **325b** (8,0 g, 72,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 220,1. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 325c 1-(2-Bromo-5-fluoropiridin-4-il)etanona **325c**

Una mezcla de **325b** (7,5 g, 34,2 mmol) y ácido 2-yodoxibenzoico (38,4 g, 137 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se agitó a 85 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20:1 a 10:1) para proporcionar **325c** (6,8 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS-ESI: [M+H]+ 217,9.

Ejemplo 325d 5-Bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina **325d**

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo se añadieron etilenglicol seco (30 ml) y **325c** (4,3 g, 20 mmol). A continuación se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (5,0 ml, 4,8 g, 81,6 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se calentó a 165 °C durante 3,5 h. La mezcla de color naranja-canela resultante se enfrió a temperatura ambiente y los contenidos se vertieron en una mezcla en agitación de 100 ml de hielo/agua (1:1), después de lo cual se produjo precipitación. Después de agitar durante 10 min, se recogió el precipitado de color blanquecino, que se secó al vacío para proporcionar **325d** en forma de un sólido de color blanquecino (3,1 g, 74 %). MS-ESI: [M+H]+ 211,9.

Ejemplo 325e 5-Bromo-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina **325e** y 5-Bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina **326a**

Una mezcla de **325d** (3,0 g, 14,2 mmol), CH_3I (2,40 g, 17,0 mmol) y K_2CO_3 (2,9 g, 21,3 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 8:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **325e** (920 mg, 29,0 %) en forma de un sólido de color blanco, y eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/acetato de etilo para proporcionar **326a** (390 mg, 12,0 %) en forma de un sólido de color gris. MS-ESI: $[M+H]^+$ 226,1.

Ejemplo 325f 5-Bromo-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **325f**

Un tubo de cierre hermético se cargó con **325e** (202 mg, 1,0 mmol), **325a** (337,5 mg, 1,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (91,7 mg, 0,10 mmol), BINAP (124,6 mg, 0,20 mmol), carbonato de cesio (650 mg, 2,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, el tubo cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 2:1) para proporcionar **325f** (140 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 348,2.

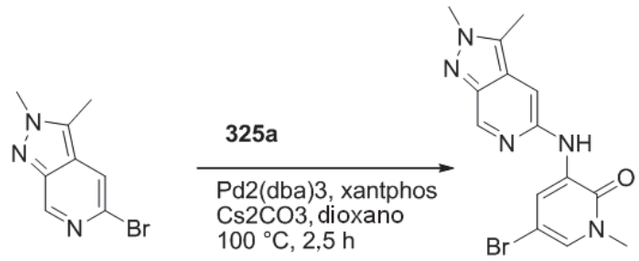
Ejemplo 325g Acetato de {4-[5-({1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10- il}piridin-3-il}metilo **325g**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **325f** (120 mg, 0,35 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (417 mg, 1,05 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (29 mg, 0,035 mmol), K_3PO_4 (148,0 mg, 0,70 mmol), acetato sódico (57,4 mg, 0,70 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (15 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **325g** en forma de un sólido de color amarillo (70 mg, 33 %). MS-ESI: [M+H]+ 620,8.

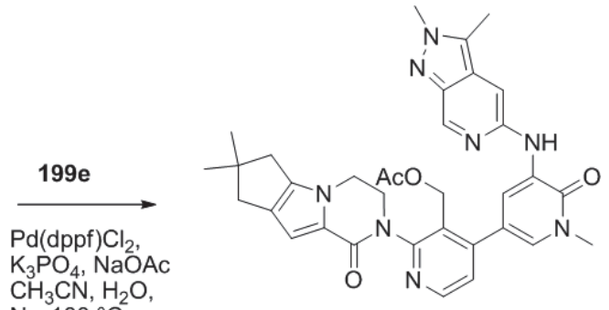
Ejemplo 325 3-[4-[5-[(1,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **325**

Una mezcla de **325g** (60 mg, 0,10 mmol) e hidróxido de litio (60 mg, 2,5 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 35 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **325** en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 31 %). MS-ESI: [M+H]+ 578,8. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, solapado, 5H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 326b 5-Bromo-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **326b**



326a **326b**



326c

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina **326a** del Ejemplo 325 (452 mg, 2,0 mmol), 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **325a** (400 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la suspensión durante 5 minutos, se añadieron BINAP (124 mg, 0,2 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (140 mg, 0,2 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1 a 100 % de acetato de etilo) para proporcionar **326b** (160 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 348,3.

Ejemplo 326c Acetato de {4-[5-({2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo **326c**

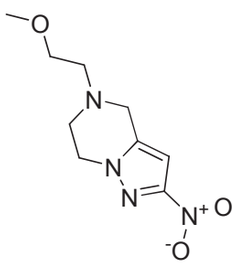
Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **326b** (160 mg, 0,46 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (300 mg, 0,69 mmol), K_3PO_4 (195 mg, 0,92 mmol), acetato sódico (75 mg, 0,92 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (42 mg, 0,046 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (6 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con

nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1,5 h. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 × 20 ml). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 60:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **326c** (130 mg, 45 %) en forma de un sólido de color negro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 621,3.

Ejemplo 326 3-[4-[5-[(2,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **326**

A una solución de **326c** (130 mg, 0,21 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(4/2/1 ml) se añadió hidróxido de litio (50 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 3 h, LCMS indicó que la reacción se había completado. A continuación la mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (A: 1‰ de NH_4HCO_3/agua, B: acetonitrilo) para proporcionar **326** (60 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: [M+H]+ 579,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,13 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, solapado, 5H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

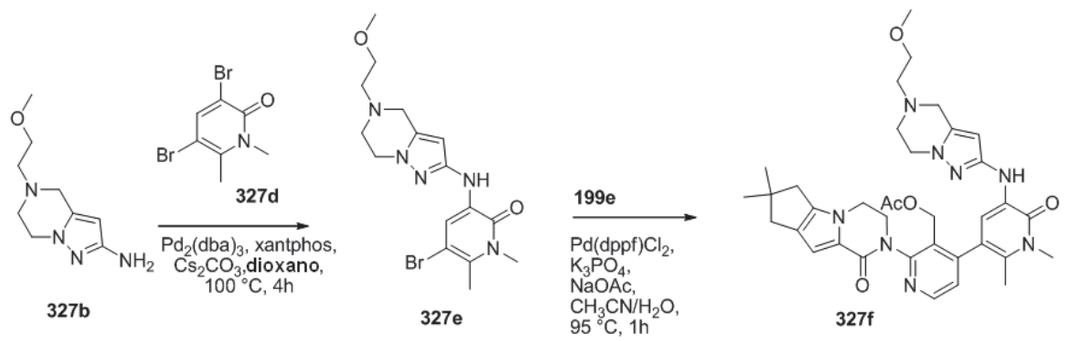
Ejemplo 327a 5-(2-Metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **327a**



A una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (190 mg, 1,13 mmol) **209a** en acetonitrilo (10 ml) se añadieron K_2CO_3 (311,9 mg, 2,26 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (188,3 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 17 h con irradiación de microondas. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para

proporcionar **327a** en forma de un sólido de color blanco (230 mg, 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 227,0.

Ejemplo 327b 5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **327b**



A una solución de **327a** (286 mg, 1,26 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C (28,6 mg). El sistema se evacuó y a continuación se rellenó con H_2. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **327b** en forma de un sólido de color amarillo (240 mg, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 197,0.

Ejemplo 327c 3,5-Dibromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona **327c**

Se suspendió 6-metil-piridin-2-ol (10,9 g, 0,10 mol) en diclorometano anhidro (300 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de enfriar con un baño refrigerante de hielo/agua, se añadió lentamente N-bromosuccinimida (NBS) (11,4 g, 0,20 mol) en porciones durante un intervalo de tiempo de 5 minutos. La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de esto, la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó a conciencia con metanol y se secó al vacío para proporcionar **327c** en forma de un sólido de color blanco (22,7 g, 85 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 266.

Ejemplo 327d 3,5-Dibromo-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona **327d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con DMF (50 ml), **327c** (10,0 g, 37,5 mmol), CH_3I (5,3 g, 37,5 mmol) y K_2CO_3 (7,8 g, 56,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió agua (100 ml) y el sólido de color blanco resultante se recogió para proporcionar **327d** (8,2 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 280.

Ejemplo 327e 5-Bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona **327e**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **327b** (392 mg, 2,0 mmol), **327d** (562 mg, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,30 g, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la

suspensión durante 10 minutos, se añadieron Xantphos (115 mg, 0,20 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0,10 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (2 x 15 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar **327e** (490 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 396,2.

Ejemplo 327f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1,2-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **327f**

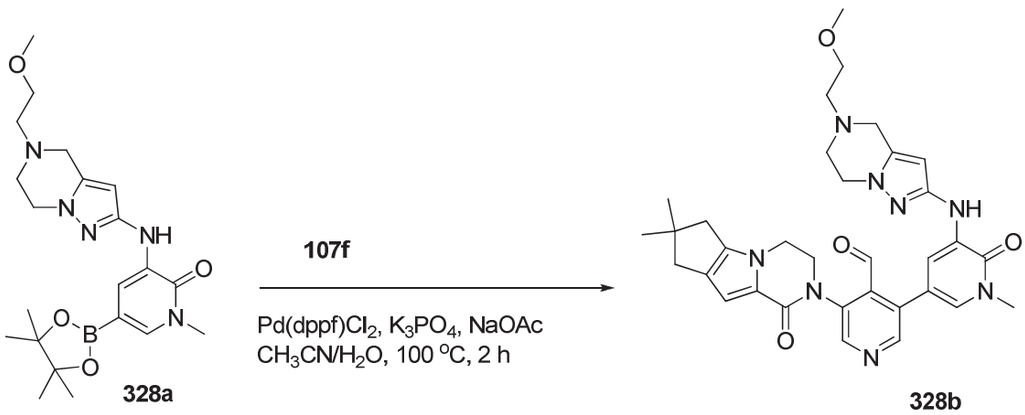
Un matraz de fondo redondo de boca única de 25 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **327e** (158 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (159 mg, 0,40 mmol), K_3PO_4 (170 mg, 0,80 mmol), acetato sódico (66 mg, 0,80 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (15 mg, 0,020 mmol) y acetonitrilo/agua (7/0,5 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 h. El análisis por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (30 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (2 × 30 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para proporcionar **327f** (120 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 668,8.

Ejemplo 327 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **327**

A una solución de **327f** (120 mg, 0,18 mmol) en THF/*i*-propanol/agua(6/4/3 ml) se añadió hidróxido de litio (22 mg, 0,90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (15 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **327** en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 49 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 626,9. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,61 (s a, 1H), 4,53-4,45 (m, 3H), 4,26-4,16 (m, 3H), 4,03-3,97 (m, 3H),

3,71-3,69 (m, 5H, solapado), 3,58 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 328a 3-(5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **328a**



328a **328b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **296f** (330 mg, 0,86 mmol), Pin_2B_2 (329 mg, 1,30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0,043 mmol), X-phos (41 mg, 0,086 mmol), acetato potásico (169 mg, 1,726 mmol), y dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con N_2, la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para proporcionar **328a** en forma de un aceite oscuro (240 mg, 80 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 348,3.

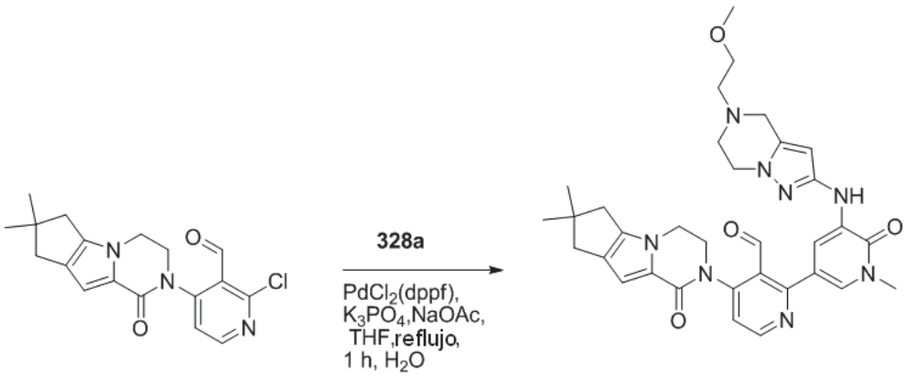
Ejemplo 328b 3-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridina-4-carbaldehído **328b**

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-4-carbaldehído **107f** (100 mg, 0,26 mmol), **328a** (110 mg, 0,26 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg, 0,026 mmol), acetato sódico (50 mg, 0,50 mmol), K_3PO_4 (100 mg, 0,50 mmol) y acetonitrilo/agua (5 ml/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **328b** (50 mg, 32 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 611,3.

Ejemplo 328 3-[4-(Hidroximetil)-5-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **328**

Una mezcla de **328b** (50 mg, 0,08 mmol) y $NaBH_4$ (8,0 mg, 0,20 mmol) en metanol (4 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **328** (13 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 613,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 3H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,71-3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,99 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 329a 2-Cloro-4-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **329a**



329a **329b**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (612 mg, 3,0 mmol), 4-bromo-2-cloronicotinaldehído (2,0 g, 9,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (275 mg, 0,30 mmol), Xantphos (347 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (1,95 g, 6,0 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 97 °C durante una noche. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:2 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **329a** en forma de un sólido de color amarillo (660 mg, 65 %). MS-ESI: [M+H]+ 344,1.

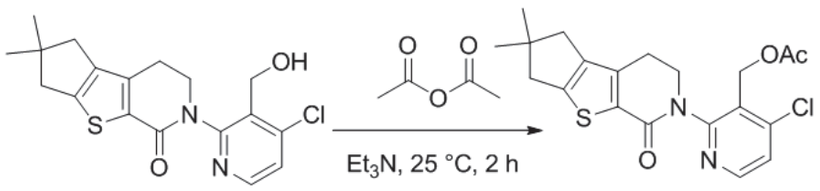
Ejemplo 329b 4-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-2-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridina-3-carbaldehído **329b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **329a** (100 mg, 0,30 mmol), 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **328a** (257 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (25 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49 mg, 0,60 mmol), agua (0,50 ml), y THF (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **329b** en forma de un sólido de color pardo (60 mg, 34 %). MS-ESI: [M+H]+ 611,3.

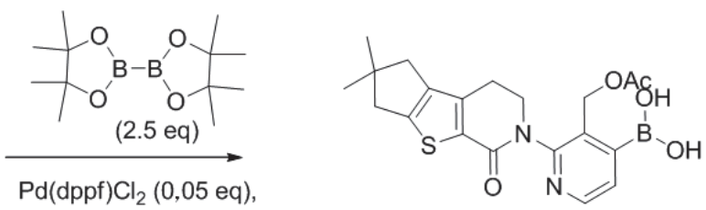
Ejemplo 329 3-[3-(Hidroximetil)-2-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **329**

Una mezcla de **329b** (50 mg, 0,080 mmol) y $NaBH_4$ (9,1 mg, 0,24 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 m). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **329** (15 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 613,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,24-4,23 (m, 2H), 4,19-4,17 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,00 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 330a 10-[4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **330a**



330a **330b**



330c

Una mezcla de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldehído **109a** (1,2 g, 3,3 mmol), $NaBH_4$ (228 mg, 6,0 mmol) y metanol (10 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida para proporcionar **330a** en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,0 g, 84 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 362,9.

Ejemplo 330b Acetato de (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **330b**

Una mezcla de **330a** (1,0 g, 2,76 mmol), trietilamina (610 mg, 6,0 mmol) y anhídrido acético (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y el pH se ajustó a aproximadamente 8 con $NaHCO_3$ (ac.). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar **330b** en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,0 g, 90 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 405,2.

Ejemplo 330c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **330c**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **330b** (1,0 g, 2,47 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,87 g, 7,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg, 0,13 mmol), X-phos (125 mg, 0, 25 mmol), acetato potásico (500 mg, 5,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a

presión reducida para proporcionar **330c** (1,0 g, 98 %) en forma de un aceite de color pardo sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 415,2.

Ejemplo 330d (3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **330d**

Una mezcla de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (4,71 g, 30 mmol), y BH_3/THF (75 ml, 1 mol/l, 75 mmol) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 4 M (19 ml, 75 mmol). Se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera (100:100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) para proporcionar **330d** (3,5 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 144,2.

Ejemplo 330e 1-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol **330e**

Un tubo de cierre hermético se cargó con **330d** (2,145 g, 15 mmol), Cs_2CO_3 (978 mg, 3,0 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (15 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) para proporcionar **330e** (1,2 g, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 216,2.

Ejemplo 330f 6,6-Dimetil-2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina **330f**

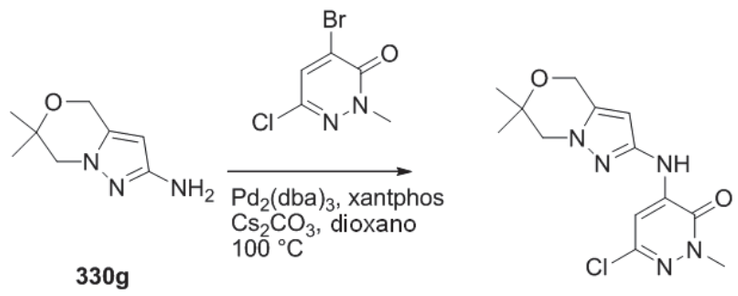
A una solución de **330e** (1,1 g, 5,1 mmol) en DMF (10 ml), se añadió NaH (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral, 246 mg, 6,14 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó durante 30 min, seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1169 mg, 6,14 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (9:1 a 2:1) para proporcionar **330f** (228 mg, 22 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 198,3.

Ejemplo 330g 6,6-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **330g**

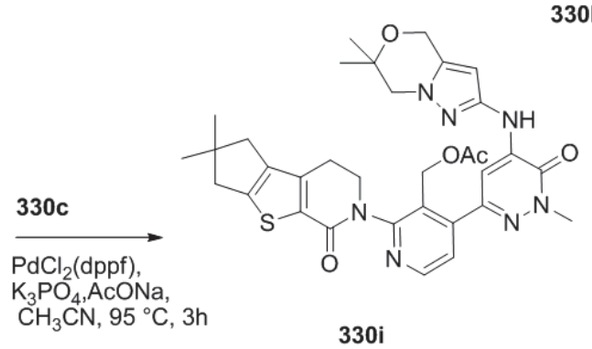
Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **330f** (0,21 g, 1,25 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 125 mg), y metanol (10 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **330g** (167 mg, 93 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 168,1.

Ejemplo 330h 6-Cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2- ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **330h**



330g **330h**



330i

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **330g** (250 mg, 1,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (669 mg, 3,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (137 mg, 0,15 mmol), Xantphos (173 mg, 0,30 mmol), Cs_2CO_3 (978 mg, 3,0 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se lavó con acetato de etilo para proporcionar **330h** en forma de un sólido de color amarillo (209 mg, 45 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 310,1.

Ejemplo 330i Acetato de {4-[5-({6,6-dimetil-4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-il}metilo **330i**

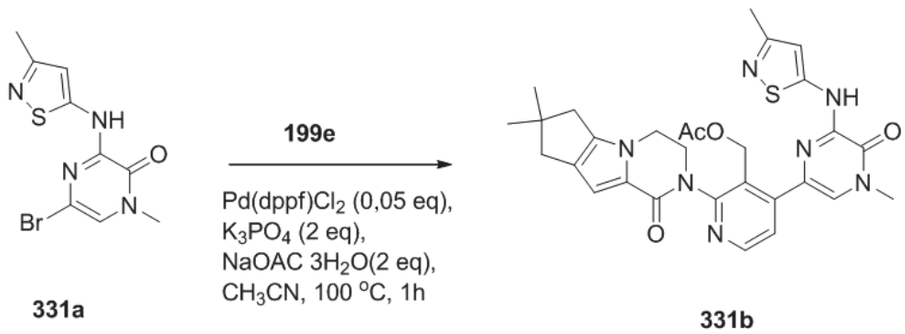
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **330h** (133 mg, 0,43 mmol), **330c** (178 mg, 0,43 mmol), acetato sódico (71 mg, 0,86 mmol), K_3PO_4 (182 mg, 0,86 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0,043 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo

se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **330i** en forma de un sólido de color amarillo (69 mg, 25 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 644,3.

Ejemplo 330 3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **330**

Una mezcla de **330i** (69 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de litio (10 mg, 0,42 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 3,5 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). Se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **330** (30 mg, 47 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 602,5. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,60-4,58 (m, 2H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,87 (m, 3H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 331a 5-Bromo-1-metil-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **331a**



331a **331b**

Un tubo de cierre hermético equipado con un agitador magnético se cargó con 3-metilisotiazol-5-amina (170 mg, 1,5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (400 mg, 1,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (84 mg, 0,375 mmol), BINAP (116 mg, 0,188 mmol), K_2CO_3 (450 mg, 4,5 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100:1 a 25:1) para proporcionar **331a** (220 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 301,0.

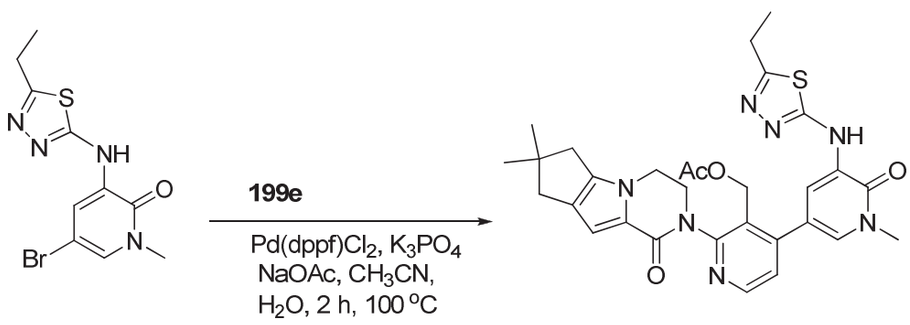
Ejemplo 331b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{4-metil-6-[(3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino]-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}piridin-3-il)metilo **331b**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **331a** (150 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (400 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (25 mg, 0,025 mmol), K_3PO_4 (220 mg, 1,0 mmol), trihidrato de acetato sódico (136 mg, 1,0 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se evacuó y se rellenó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (100/1 a 25/1) para proporcionar **331b** (200 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 574,2.

Ejemplo 331 3-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[(3-metilisotiazol-5-il)amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **331**

Una mezcla de **331b** (120 mg, 0,21 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (88 mg, 2,1 mmol) en THF/*i*-propanol (4:2, 6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **331** (50 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 532,2. RMN ^1H (500 MHz, $CHCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,32-5,39 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 332a 5-Bromo-3-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **332a**



332a **332b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (500 mg, 3,88 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,55 g, 5,81 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (357 mg, 0,39 mmol), Xantphos (451 mg, 0,78 mmol), Cs_2CO_3 (2,5 g, 7,67 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con

nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 90 °C y se filtró. El filtrado se enfrió en un baño de hielo-agua y a continuación se filtró de nuevo para proporcionar **332a** (574 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 315,1.

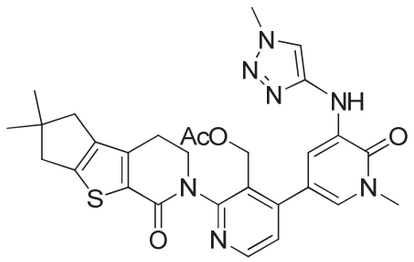
Ejemplo 332b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **332b**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **332a** (200 mg, 0,63 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (754 mg, 1,89 mmol), $PdCl_2$(dppf) (51 mg, 0,063 mmol), K_3PO_4 (267 mg, 1,26 mmol), CH_3COONa (103 mg, 1,26 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (0,5 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **332b** en forma de un sólido de color pardo (178 mg, 48 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 588,2.

Ejemplo 332 3-[4-[5-[(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **332**

Una mezcla de **332b** (158 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de litio (19 mg, 0,81 mmol) en *i*-propanol/THF/agua (9 ml/6 ml/6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **332** en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 54 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 546,2. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,92 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,27-1,22 (m, solapado, 9H).

Ejemplo 333a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **333a**



333a

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **330c** (180 mg, 0,37 mmol), 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **292c** (125 mg, 0,43 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (20 mg, 0,025 mmol), acetato potásico (80 mg, 0,80 mmol), K_3PO_4 (165 mg, 0,80 mmol) y acetonitrilo/agua (10 ml/1 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **333a** (150 mg, 71 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 574,1.

Ejemplo 333 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **333**

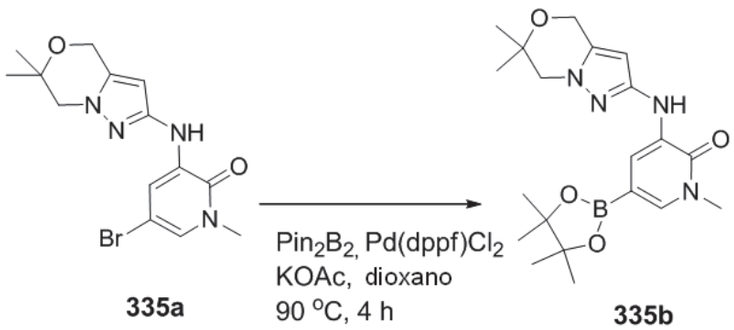
Una mezcla de **333a** (150 mg, 0,26 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (84 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **333** (52 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 532,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48-8,47 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 4,97-4,95 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,43-4,41 (m, 2H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,90-2,89 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

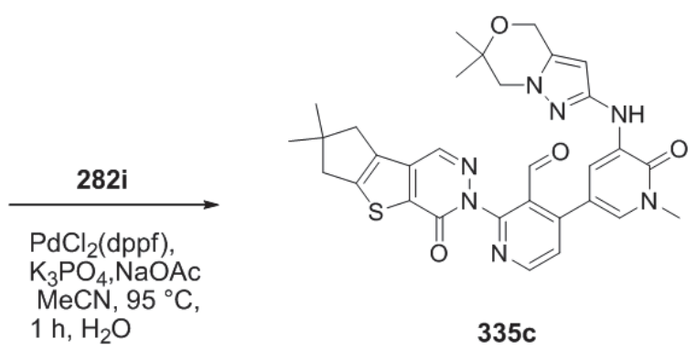
Ejemplo 334 3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **334**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 273, y sustituyendo 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina por 2-amino piridina se obtuvo **334** (8,7 mg, 22 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,4

Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,55 – 4,49 (m, 1H), 4,27 – 4,23 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,48 (dt, *J* = 12,3, 5,2 Hz, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,85 – 1,82 (m, 3H), 1,23 (s, 6H). ES-MS *m/z* 531,3 [M+1].

Ejemplo 335a 5-Bromo-3-(6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **335a**





Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (10 ml), 6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **330 g** (167 mg, 1,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (91 mg, 0,10 mmol), Xantphos (116 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón, la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **335a** (210 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 352,9.

Ejemplo 335b 3-(6,6-Dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **335b**

A una mezcla de **335a** (160 mg, 0,45 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (572 g, 2,25 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió $PdCl_2(dppf)$ (36,8 mg, 0,045 mmol) y acetato potásico (88,2 mg, 0,90 mmol). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión

reducida para proporcionar **335b**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$401,3.

Ejemplo 335c 4-[5-({6,6-Dimetil-4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído **335c**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **335b** (240 mg, 0,60 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldehído **282i** (107,7 mg, 0,30 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (24,5 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (127,2 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49,2 mg, 0,60 mmol), agua (0,5 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **335c** en forma de un sólido de color pardo (60 mg, 22 %, dos etapas). MS-ESI: $[M+H]^+$ 598,2.

Ejemplo 335 3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **335**

Una mezcla de **335c** (50 mg, 0,080 mmol) y $NaBH_4$ (9,1 mg, 0,24 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). El extracto combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **335** (15 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 600,2. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,38-4,37 (m, 2H), 3,79-3,78 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,92-2,91 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 336a 5-(Metoximetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol **336a**

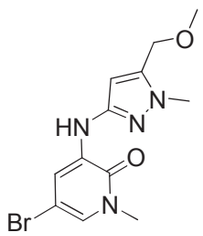
Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (8,8 g, 40 mmol), metóxido sódico (4,3 g, 80 mmol) y metanol (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se

concentró a presión reducida para proporcionar **336a** en forma de un aceite de color amarillo (6,1 g, 90 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 172.

Ejemplo 336b 5-(Metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina **336b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 250 ml equipado con un agitador magnético se cargó con **336a** (4,0 g, 23 mmol), Pd/C (1,0 g), y etanol (100 ml). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **336b** en forma de un aceite de color amarillo (3,3 g, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 142.

Ejemplo 336c 5-Bromo-3-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **336c**

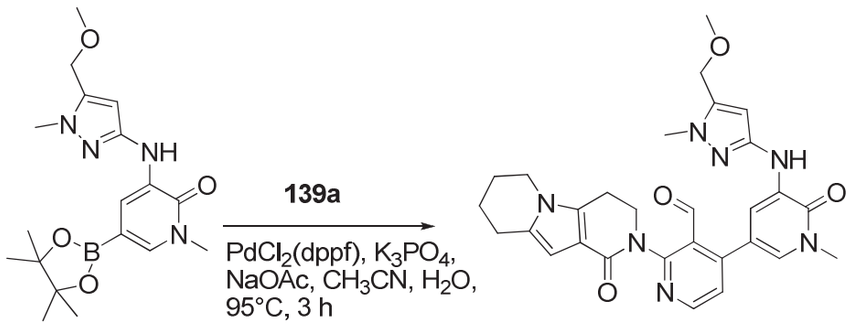


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 335a, y partiendo de **335b** (1,7 g, 12 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,2 g, 12 mmol) se obtuvo **336c** en forma de un sólido de color amarillo (2,8 g, 71 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 327. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Ejemplo 336d 3-(5-(Metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **336d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **336c** (600 mg, 1,83 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'- octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,39 g, 5,49 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (183 mg, 0,20 mmol), X-phos (190 mg, 0,40 mmol), acetato potásico (392 mg, 4,0 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **336d** en bruto en forma de un aceite de color negro (400 mg, 75 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS-ESI: $[M+H]^+$ 293,1.

Ejemplo 336e 4-(5-(5-(Metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **336e**



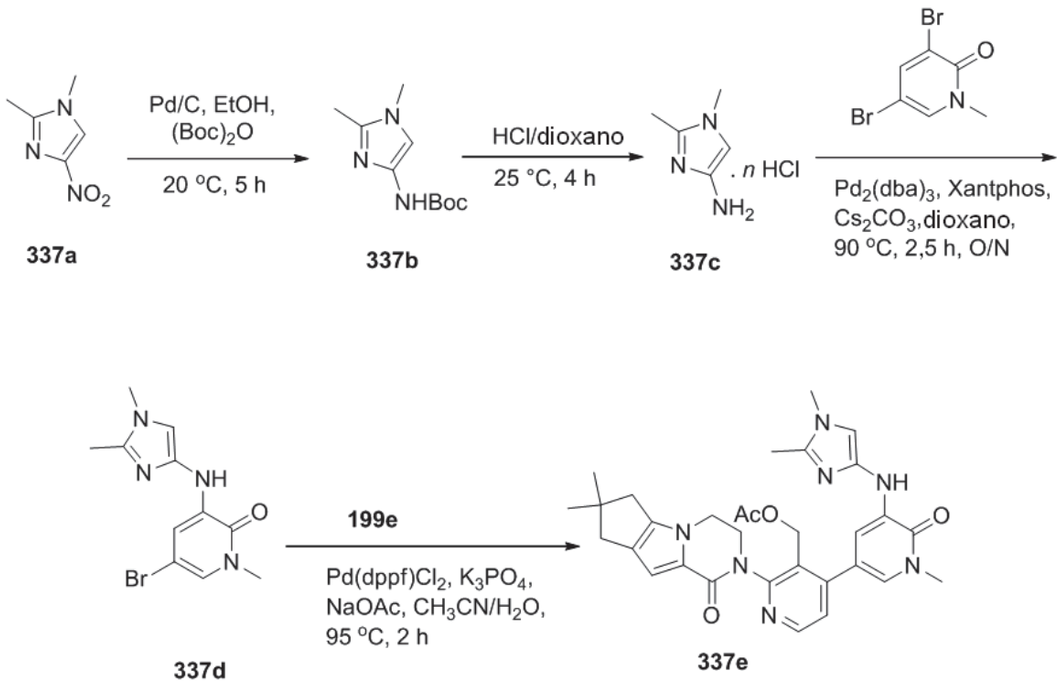
336d **336e**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **336d** (368 mg, 0,98 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldehído **139a** (270 mg, 0,82 mmol), $PdCl_2$(dppf) (60 mg, 0,082 mmol), K_3PO_4 (348 mg, 1,64 mmol)), acetato sódico (135 mg, 1,65 mmol), acetonitrilo (15 ml), y agua (0,5 ml). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 95 °C durante 3 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de acetato de etilo/metanol para proporcionar **336e** (100 mg, 22 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 542,2.

Ejemplo 336 2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **336**

A una solución de **336e** (100 mg, 0,18 mmol) en metanol (10 ml) se añadió $NaBH_4$ (41 mg, 1,08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y LCMS mostró que el material de partida había desaparecido. La reacción se interrumpió con solución 1,0 M de HCl (10 ml) y se evaporó a presión reducida hasta que se destiló la mayoría del metanol. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **336** en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 41 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 544,2. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,42-4,41 (m, 3H), 4,36-4,26 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,06-2,91 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 337a 1,2-Dimetil-4-nitro-1H-imidazol **337a**



A una mezcla de 2-metil-4-nitro-1H-imidazol (10,0 g, 78,7 mmol) y K_2CO_3 (21,7 g, 160 mmol) en DMF (80 ml) se añadió CH_3I (13,4 g, 94 mmol) gota a gota mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. A continuación se añadió agua (200 ml) a la mezcla. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar **337a** en forma de un sólido de color blanco (5,0 g, 45 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 142,1.

Ejemplo 337b 1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **337b**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **337a** (2,0 g, 14,1 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 400 mg), $(Boc)_2O$ (9,22 g, 43,3 mmol), trietilamina (2,85 g, 28,2 mmol) y etanol (20 ml). La mezcla se evacuó, se cargó con gas hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **337b** (1,2 g, 40 %) en forma de un sólido de color pardo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 212,1.

Ejemplo 337c Clorhidrato de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-amina **337c**

A una solución de **337b** (1,2 g, 5,68 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se añadió HCl 3 M en dioxano (5,0 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se lavó con acetato de etilo para proporcionar **337c** (450 mg, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 112,2.

Ejemplo 337d 5-Bromo-3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **337d**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **337c** (400 mg, 3,60 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (960 mg, 3,60 mmol), Xantphos (240 mg, 0,40 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (360 mg, 0,40 mmol), Cs_2CO_3 (4,69 g, 14,4 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30:1 a 20:1) para proporcionar **337d** en forma de un sólido de color amarillo pálido (350 mg, 33 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 297,1.

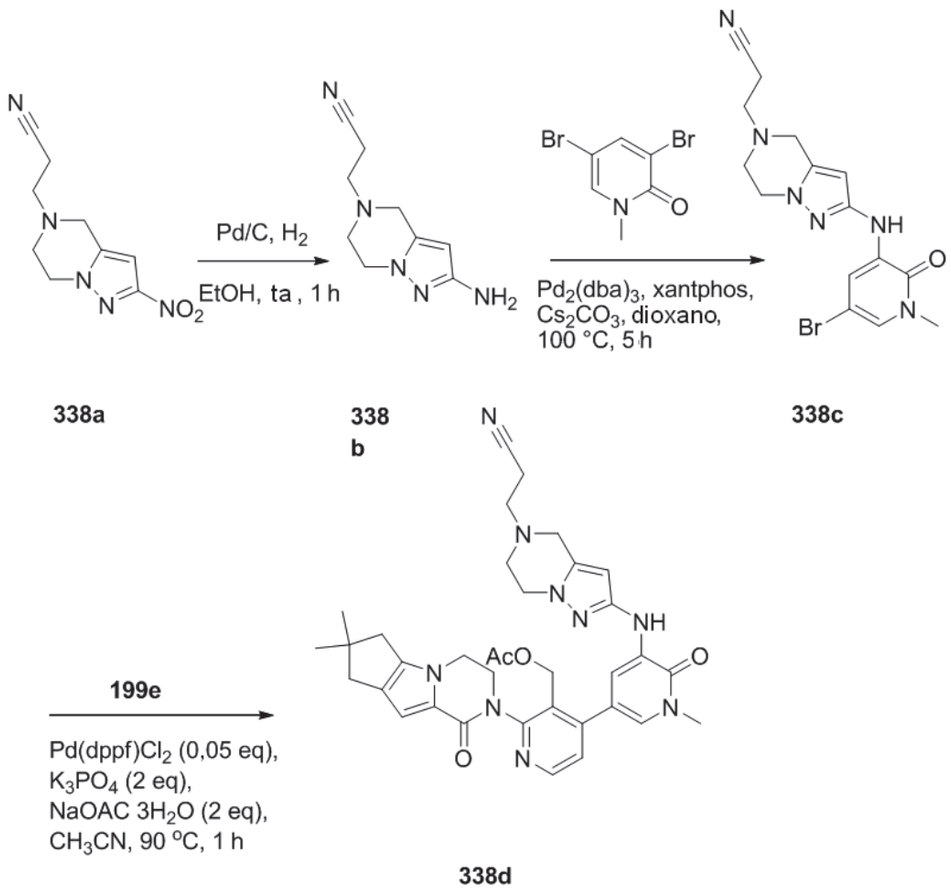
Ejemplo 337e Acetato de (4-{5-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.02,6]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **337e**

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **337d** (20 mg, 0,67 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (270 mg, 0,67 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (42 mg, 0,050 mmol), acetato sódico (82 mg, 1,0 mmol), trihidrato de K_3PO_4 (266 mg, 1,0 mmol), agua (6 gotas), y acetonitrilo (6 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h. A continuación se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **337e** (200 mg, 50 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 570,3.

Ejemplo 337 3-[4-[5-[(1,2-Dimetilimidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **337**

Una mezcla de **337e** (100 mg, 0,19 mmol) e hidróxido de litio (34 mg, 1,4 mmol) en *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto de acetato de etilo combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **337** (35 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 528,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,27 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,62-4,40 (m, 3H), 4,15-4,14 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 338a 3-(2-Nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo **338a**



338a **338 b** **338c**

338d

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 296d, y partiendo de 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296d** (268 mg, 1,00 mmol) y 3-aminopropanonitrilo (210 mg, 3,00 mmol) se obtuvo **338a** en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 81 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 222,1.

Ejemplo 338b 3-(2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo **338b**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 296e, y partiendo de **338a** (180 mg, 0,81 mmol) se obtuvo **338b** en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 77 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 192,2.

Ejemplo 338c 3-(2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo **338c**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 309c, y partiendo de **338b** (120 mg, 0,63 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (169 mg, 0,63 mmol) se obtuvo **338c** en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 63 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 377,2.

Ejemplo 338d Acetato de [4-(5-{[5-(2-cianoetil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **338d**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 309d, y partiendo de **338c** (150 mg, 0,45 mmol) y ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.$0^{2,6}$]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (358 mg, 0,90

mmol) se obtuvo **338d** en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 52 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 650,3.

Ejemplo 338 3-[2-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo **338**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 309, y partiendo de **338e** (150 mg, 0,23 mmol) se obtuvo **338** en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 40 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 608,3. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,05 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 4H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 339a 4-(6-Nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **339a**

A una solución de 5-bromo-2-nitropiridin (30,0 g, 148 mmol) en DMSO (1 l) se añadieron K_2CO_3 (40,0 g, 296 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (28,0 g, 148 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante una noche. Después de enfriar, se vertió en agua (2 l). El sólido precipitado se recogió y se secó al vacío. A continuación se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de éter de petróleo/acetato de etilo y a continuación con diclorometano para proporcionar **339a** en forma de un sólido de color amarillo (17,0 g, 37 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 309.

Ejemplo 339b 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **339b**

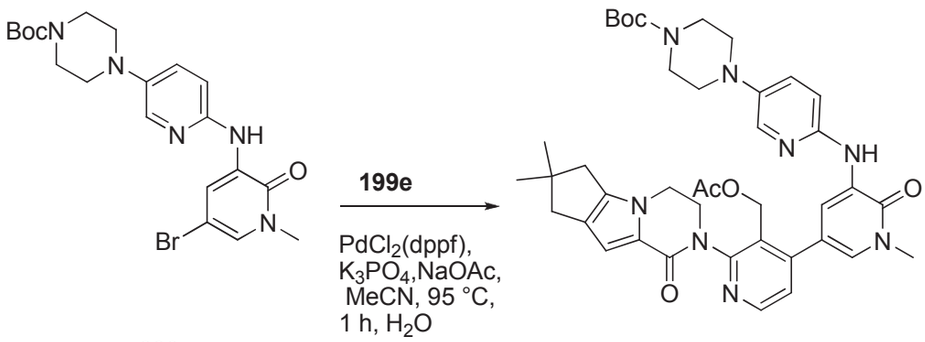
Un matraz de fondo redondo de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con **339a** (3,1 g, 10 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo, 1,0 g), y etanol (100 ml). Se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a través de un globo, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **339b** (2,7 g, 97 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 279.

Ejemplo 339c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **339c**

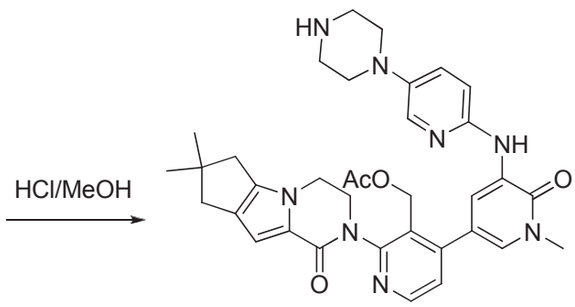
Un matraz de fondo redondo de boca única de 100 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con **339b** (1,3 g, 4,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmol), carbonato de cesio (3,8 g, 12 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadieron Xantphos (272 mg, 0,47 mmol) y

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (430 mg, 0,47 mmol). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con argón y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **339c** (1,3 g, 59 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 464.

Ejemplo 339d 4-{6-[(5-{3-[(Acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino]piridin-3-il}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **339d**



339c **339d**



339e

Un matraz de fondo redondo de boca única de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se cargó con acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (287,4 mg, 0,60 mmol), **339c** (145 mg, 0,30 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (24,5 mg, 0,030 mmol), K_3PO_4 (127,2 mg, 0,60 mmol), acetato sódico (49,2 mg, 0,60 mmol), agua (0,50 ml), y acetonitrilo (10 ml). Después de tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 h. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre

gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar **339d** en forma de un sólido de color amarillo (140 mg, 61 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 737,3.

Ejemplo 339e Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-6-oxo-5-{[5-(piperazin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **339e**

Una mezcla de **339d** (130 mg, 0,18 mmol) y HCl/metanol (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se concentró a presión reducida para proporcionar **339e** en bruto (100 mg, 87 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 637,3.

Ejemplo 339 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **339**

Una mezcla de **339e** (100 mg, 0,18 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (24,8 mg, 0,18 mmol) y K_2CO_3 (49,7 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente se agitó a 85 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **339** en forma de un sólido de color amarillo (31,1 mg, 30 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 653,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,04-3,02 (m, 4H), 2,59-2,53 (m, solapado, 8H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 340a (3*S*)-3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **340a**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 323a, y partiendo de (3*S*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 50 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol) se obtuvo **340a** en forma de un sólido de color amarillo (8,05 g, 50 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 323.

Ejemplo 340b (3*S*)-4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **340b**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 323b, y partiendo de **340a** (5,8 g, 18 mmol) se obtuvo **340b** en forma de un sólido de color pardo (4,9 g, 93 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 293.

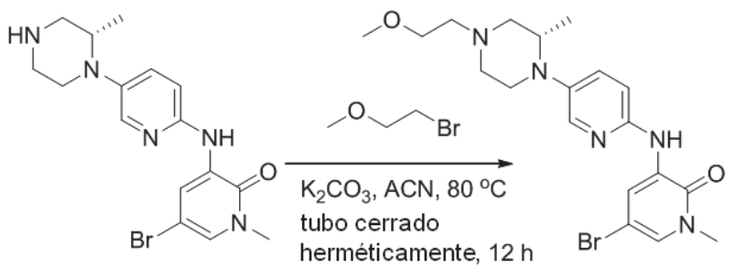
Ejemplo 340c (3*S*)-4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino) piridina-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo **340c**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 323c, y partiendo de **340b** (4,0 g, 13,7 mmol) y 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g, 20,6 mmol) se obtuvo **340c** en forma de un sólido de color amarillo (5,4 g, 83 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 478.

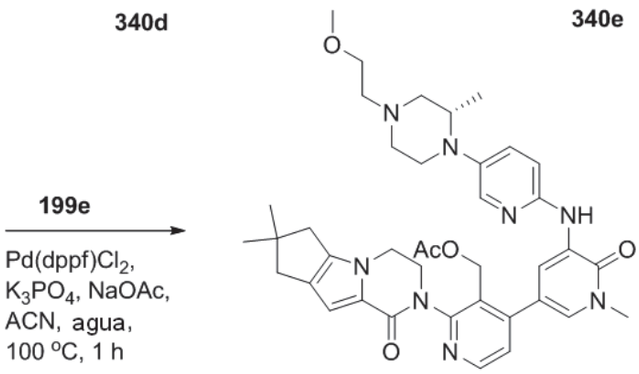
Ejemplo 340d (3*S*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridina-2(1H)-ona **340d**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 271c, y partiendo de **340c** (3,1 g, 6,5 mmol) se obtuvo **340d** en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 94 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 378.

Ejemplo 340e (*S*)-5-Bromo-3-(5-(4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **340e**



340d **340e**



340f

Una mezcla de **340d** (500 mg, 1,32 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (239,1 mg, 1,72 mmol), K_2CO_3 (364 mg, 2,64 mmol) y acetonitrilo (6 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 80 °C durante 12 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase de agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida para proporcionar **340e** en bruto en forma de un aceite oscuro (600 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 436,1.

Ejemplo 340f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-({5-[(2*S*)-4-(2-metoxietil)-2-

metilpiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **340f**

Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con **340e** (180 mg, 0,412 mmol), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (327,3 mg, 0,824 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (16,8 mg, 0,0206 mmol), K_3PO_4 (174,7 mg, 0,824 mmol), acetato sódico (67,6 mg, 0,824 mmol), acetonitrilo (10 ml), y agua (3 gotas). El sistema se sometió a tres ciclos de vacío/lavado abundante con nitrógeno y se calentó a 100 °C con protección de N_2 durante 1 h. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS mostró la conversión completa en el producto deseado. A continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 de diclorometano/metanol para proporcionar **340f** en forma de un aceite de color amarillo (190 mg, 65 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 709,4.

Ejemplo 340 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **340**

A una solución de **340f** (170 mg, 0,24 mmol) en THF (6 ml), *i*-propanol (6 ml), y agua (6 ml) se añadió hidróxido de litio (57,6 mg, 2,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La fase de agua se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida, y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar **340** (48,5 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 667,3. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,62-2,32 (m, solapado, 9H), 1,22 (s, 6H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 901 Ensayo Bioquímico de Btk

Un procedimiento generalizado para un Ensayo bioquímico convencional de Quinasa Btk que se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I es como sigue a continuación. Se prepara una mezcla madre sin enzima Btk que contiene tampón de quinasa de Señalización Celular 1X (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotreitol 2 mM, Na_3VO_4 0,1 mM, $MgCl_2$ 10 mM), sustrato peptídico 2 Biotinilado PTK de Promega 0,5 µM, y BSA al 0,01 %. Se prepara una mezcla madre con enzima Btk que contiene tampón de quinasa de Señalización Celular

1X, sustrato peptídico 2 Biotinilado PTK 0,5 µM, BSA al 0,01 %, y 100 ng/pocillo de enzima Btk (0,06 mU/pocillo). La enzima Btk se prepara como sigue a continuación: se subclonó la Btk de tipo silvestre humano de longitud total (número de acceso NM-000061) con un V5 C-terminal y marca de His 6x en un vector pFastBac para preparar baculovirus portadores de esta Btk marcada con epítopo. La generación de baculovirus se realiza basándose en las instrucciones de Invitrogen que se detallan en su protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" (Nº de Cat. 10359-016 y Nº de Cat. 10608-016). Se usan 3 pasajes de virus para infectar células Sf9 para sobreexpresar la proteína Btk recombinante. La proteína Btk se purifica a continuación hasta homogeneidad usando una columna de Ni-NTA. La pureza de la preparación final de proteínas es superior a un 95 % basándose en la tinción Sypro-Ruby sensible. Se prepara una solución de ATP 200 µM en agua y se ajusta a pH 7,4 con NaOH 1 N. Se transfiere una cantidad de 1,25 µl de los compuestos en DMSO al 5 % a una placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos. Los compuestos se someten a ensayo individualmente y con una curva de dosis-respuesta de 11 puntos (la concentración de partida es 10 µM; dilución a 1:2). Se transfiere una cantidad de 18,75 µl de mezcla madre sin enzima (como control negativo) y de mezcla madre con enzima a los pocillos apropiados en placas de poliestireno costar de ½ área de 96 pocillos. Se añaden 5 µl de ATP 200 µM a esa mezcla en la placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos para una concentración final de ATP de 40 µM. Se permite la incubación de la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene con tampón de detección 1X de Perkin Elmer que contiene EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM, y Ab PT66 1 nM. La placa se lee usando fluorescencia resuelta en el tiempo con un instrumento Envision de Perkin Elmer usando un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm, y un 2° filtro de emisión de 615 nm. Posteriormente, se calculan los valores de CI_{50}. Como alternativa, se puede usar el ensayo de Lanthascreen para evaluar la actividad de Btk a través de la cuantificación de su producto peptídico fosforilado. La FRET (Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia) que se produce entre la fluoresceína del producto peptídico y el terbio en el anticuerpo de detección disminuye con la adición de inhibidores de Btk que reducen la fosforilación del péptido. En un volumen de reacción final de 25 ul, se incuba Btk (h) (0,1 ng/25 ul de reacción) con Hepes 50 mM a pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 2 mM, DTT 2 mM, $NaVO_4$ 0,2 mM, BSA al 0,01 %, y poli-GAT con fluoresceína 0,4 uM. La reacción comienza mediante la adición de ATP a 25 uM (Km del ATP). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una concentración final de anticuerpo de detección Tb-PY20 2 nM en EDTA 60 mM durante 30 minutos a temperatura ambiente. La detección se determina en un instrumento Envision de Perkin

Elmer con excitación a 340 nM y emisión a 495 nm y 520 nm. Los valores ejemplares de CI_{50} de Btk están en las Tablas 1, 2, y 3.

Ejemplo 902 Ensayo de Btk de Células Ramos

Otro procedimiento generalizado para un Ensayo celular convencional de Quinasa Btk que se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I es como sigue a continuación. Se incuban células Ramos a una densidad de 0,5 x 10^7 células/ml en presencia de compuesto de ensayo durante 1 h a 37 °C. Las células se estimulan a continuación por incubación con 10 µg/ml de $F(ab)_2$ de IgM de anti-humana durante 5 minutos a 37 °C. Las células se sedimentan, se lisan, y se lleva a cabo un ensayo de proteínas en el lisado aclarado. Se someten cantidades iguales de proteína de cada muestra a SDS-PAGE y transferencia de western con anticuerpo anti-fosfoBtk (Tyr223) (Cell Signaling Technology Nº 3531; Epitomics, Nº de cat. 2207-1) o anticuerpo fosfoBtk (Tyr551) (BD Transduction Labs Nº 558034) para evaluar la autofosforilación de Btk o un anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs Nº 611116) para controlar las cantidades totales de Btk en cada lisado.

Ejemplo 903 Ensayo de Proliferación de Linfocitos B

Un procedimiento generalizado para un ensayo celular convencional de proliferación de linfocitos B que se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I es como sigue a continuación. Los linfocitos B se purifican a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad usando un kit de aislamiento de linfocitos B (Miltenyi Biotech, Nº de Cat 130-090-862). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25 % y se incuban con 2,5 x 10^5 linfocitos B de bazo de ratón purificados durante 30 min antes de la adición de de 10 µg/ml de un anticuerpo IgM anti-ratón (Southern Biotechnology Associates Nº de Cat 1022-01) en un volumen final de 100 µl. Después de incubación de 24 h, se añade ^{3}H-timidina 1 µCi y las placas se incuban durante un periodo adicional de 36 h antes de cosechar usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de absorción de [^{3}H] timidina en SPA (Amersham Biosciences Nº RPNQ 0130). El recuento de la fluorescencia basada en perlas de SPA se hace en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 904 Ensayo de Proliferación de Linfocitos T

Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional de proliferación de linfocitos T que se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I es como sigue a continuación. Los linfocitos T se purifican a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad usando un kit de aislamiento de linfocitos Pan T (Miltenyi Biotech, Nº de Cat 130-090-861). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25 % y se incuban con 2,5 x 10^5 linfocitos T de bazo de ratón purificados en un volumen final de 100 µl en placas de fondo plano transparente revestidas previamente durante 90 min a 37 °C cada una con 10 µg/ml de anticuerpos anti-CD3

(BD Nº 553057) y anti-CD28 (BD Nº 553294). Después de una incubación de 24 h, se añade ^{3}H-timidina 1 µCi y las placas se incuban durante un periodo adicional de 36 h antes de cosechar usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de absorción de [^{3}H] timidina en SPA (Amersham Biosciences Nº RPNQ 0130). El recuento de la fluorescencia basada en perlas de SPA se hizo en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 905 Ensayo de Inhibición de CD86

Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional para la inhibición de la actividad de linfocitos B que se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I es como sigue a continuación. Se purifican esplenocitos totales de ratón a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad mediante lisis de glóbulos rojos (BD Pharmingen Nº 555899). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,5 % y se incuban con 1,25 x 10^{6} esplenocitos en un volumen final de 200 µl en placas de fondo plano transparente (Falcon 353072) durante 60 min a 37 °C. Las células se estimulan a continuación con la adición de 15 µg/ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020), y se incuban durante 24 h a 37 °C, y CO_2 al 5 %. Después de una incubación de 24 h, las células se transfieren a placas de 96 pocillos de fondo cónico transparente y se sedimentan por centrifugación a 1200 x g x 5 min. Las células se bloquean previamente con CD16/CD32 (BD Pharmingen Nº 553142), seguido de triple tinción con CD19-FITC (BD Pharmingen Nº 553785), CD86-PE (BD Pharmingen Nº 553692), y 7AAD (BD Pharmingen Nº 51-68981E). Las células se clasifican en un BD FACSCalibur y se seleccionan en la población de $CD19^{+}/7AAD^{-}$. Los niveles de expresión superficial de CD86 en la población clasificada se miden frente a la concentración de compuesto de ensayo.

Ejemplo 906 Ensayo de Supervivencia de Linfocitos B de LLA

El siguiente es un procedimiento para un estudio convencional de supervivencia de Linfocitos B de LLA (leucemia linfoblástica aguda) usando una lectura XTT para medir el número de células viables. Este ensayo se puede usar para someter a ensayo compuestos de Fórmula I para su capacidad para inhibir la supervivencia de linfocitos B de LLA en cultivo. Una línea de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B humanos que se puede usar es SUP-B15, una línea de Pre-linfocitos B de LLA que está disponible en la ATCC.

Se siembran pre-linfocitos B de SUP-B15 de LLA en placas múltiples de microtitulación de 96 pocillos en 100 µl de medio de Iscove + FBS al 20 % a una concentración de 5 x 10^{5} células/ml. A continuación se añaden los compuestos de ensayo con una conc. final de un 0,4 % en DMSO. Las células se incuban a 37 °C con CO_2 al 5 % hasta 3 días. Después de 3 días, las células se dividen 1:3 en placas de 96 pocillos recién preparadas que contienen el compuesto de ensayo y se permite que

crezcan hasta un periodo adicional de 3 días. Después de cada periodo de 24 h, se añaden 50 ul de una solución de XTT a una de las placas replicadas de 96 pocillos y se toman lecturas de absorbancia a las 2, 4 y 20 horas siguiendo las instrucciones del fabricante. A continuación se toma la lectura tomada con la DO para células tratadas solo con DMSO dentro del intervalo lineal del ensayo (0,5 - 1,5) y se mide el porcentaje de células viables en los pocillos tratados con compuestos frente a las células tratadas solo con DMSO.

Ejemplo 907 Ensayo de CD69 de Sangre Entera

Se obtiene sangre humana de voluntarios sanos, con las siguientes restricciones: 1 semana sin fármacos, no fumadores. La sangre (aproximadamente 20 ml para someter a ensayo 8 compuestos) se extrae mediante punción venosa en tubos Vacutainer® (Becton, Dickinson y Co.) con heparina sódica.

Las soluciones de los compuestos de Fórmula I a 10 mM en DMSO se diluyen a 1:10 en DMSO al 100 %, a continuación se diluyen mediante diluciones en serie tres veces en DMSO al 100 % para una curva de dosis-respuesta de diez puntos. Los compuestos se diluyen adicionalmente a 1:10 en PBS y a continuación se añade una alícuota de 5,5 µl de cada compuesto por duplicado a una placa de 96 pocillos de 2 ml; se añaden 5,5 µl de DMSO al 10 % en PBS como pocillos de control y de no estímulo. Se añade sangre entera humana – HWB (100 µl) a cada pocillo. Después mezclar las placas, se incuban a 37 °C, CO_2 al 5 %, y humedad de un 100 % durante 30 minutos. Se añade IgM anti-humana de $F(ab')_2$ de cabra (10 µl de una solución de 500 µg/ml, 50 µg/ml final) a cada pocillo (excepto a los pocillos de no estímulo) con mezcla y las placas se incuban durante un periodo adicional de 20 horas. Al final de la incubación de 20 horas, las muestras se incuban con anticuerpos marcados con fluorescencia durante 30 minutos, a 37 °C, CO_2 al 5 %, y humedad de un 100 %. Se incluyen el control inducido, y las tinciones sin teñir e individuales para los ajustes de compensación y tensión inicial. Las muestras se lisan a continuación con PharM Lyse™ (BD Biosciences Pharmingen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se transfieren a continuación una placa de 96 pocillos adecuada para procesarse en el sistema HTS de 96 pocillos de BD Biosciences en la máquina LSRII. Los datos adquiridos y la Intensidad de Fluorescencia Media se obtuvieron usando el Software DIVA de BD Biosciences. Los resultados se analizan inicialmente con el software de análisis de FACS (Flow Jo). La concentración inhibitoria (CI_{50}, CI_{70}, CI_{90}, etc.) para los compuestos de ensayo se define como la concentración que disminuye, por ejemplo en un 50 %, el porcentaje de positivos de células CD69 que también son positivas para CD20 estimuladas con anti-IgM (promedio de 8 pocillos de control, después de restar el promedio de 8 pocillos para el fondo de no estímulo). Los valores

de CI_{70} se calculan con la versión 5 de Prism, usando un ajuste de curva de regresión no lineal, y se muestran en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo 908 Ensayo de Proliferación Celular *in vitro*

La eficacia de los compuestos de Fórmula I se mide con un ensayo de proliferación celular usando el siguiente protocolo (Mendoza *et al*. (2002) Cancer Res. 62: 5485-5488). El Ensayo de Viabilidad Celular Luminescente CellTiter-Glo®, incluyendo reactivos y protocolo están disponibles en el mercado (Promega Corp., Madison, WI, Boletín Técnico TB288). El ensayo evalúa la capacidad de los compuestos para entrar en las células e inhibir la proliferación celular. El principio del ensayo se basa en la determinación del número de células viables presentes mediante la cuantificación del ATP presente en un ensayo homogéneo en el que la adición del reactivo Cell-Titer Glo da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminescente a través de la reacción de la luciferasa. La señal luminiscente es proporcional a la cantidad de ATP presente.

Se siembra un panel de líneas celulares de linfoma de linfocitos B (BJAB, SUDHL-4, TMD8, OCI-Ly10, OCI-Ly3, WSU-DLCL2) en placas de 384 pocillos en medio de crecimiento normal, y se añadieron a cada pocillo inhibidores de BTK diluidos en serie o DMSO solo. La viabilidad celular se evalúa después de incubación de 96 horas con CellTiter-Glo® (Promega). Los datos se pueden presentar como viabilidad celular relativa en células tratadas con inhibidor de BTK con respecto a células de control tratadas con DMSO. Los puntos de datos son la media de 4 replicados a cada nivel de dosis. Las barras de error representan la DT a partir de la media.

Procedimiento: Día 1 – Sembrar Placas de Células (placas TC, microtransparentes, de fondo transparente, negras de 384 pocillos con tapa de |Falcon Nº 353962), cosechar células, sembrar células a 1000 células por 54 µl por pocillo en las Placas de Células de 384 pocillos para un ensayo de 3 días. Medio de Cultivo Celular: RPMI o DMEM alto en glucosa, Suero Bovino Fetal al 10 %, L-Glutamina 2 mM, P/S. Incubar O/N a 37 °C, CO_2 al 5 %.

Día 2 – Añadir fármaco a las células, dilución del compuesto, Placas de DMSO (en serie a 1:2 para 9 puntos), añadir 20 µl de compuestos a 10 mM en la 2ª columna de la placa de 96 pocillos. Realizar 1:2 en serie a través de la placa (10 µl + 20 µl de DMSO al 100 %) para un total de 9 puntos usando Precision. Las Placas de Medios son placas de polipropileno de fondo cónico de 96 pocillos de Nunc (Nº de cat. 249946) (dilución a 1:50). Añadir 147 µl de Medios en todos los pocillos. Transferir 3 µl de DMSO + compuesto de cada pocillo de la Placa de DMSO a cada pocillo correspondiente de la Placa de Medios usando Rapidplate.

Adición de fármaco a las células, Placa de Células (dilución a 1:10), añadir 6 µl de medios + compuesto directamente a las células (54 µl de medios en las células ya

listas). Incubar 3 días a 37 °C, CO_2 al 5 % en un incubador que no se debe abrir a menudo.

Día 5 – Revelar las Placas, descongelar el tampón Cell Titer Glo a temperatura ambiente. Retirar las Placas de Células de 37 °C y equilibrar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Añadir Tampón Cell Titer Glo al Sustrato Cell Titer Glo (de botella a botella). Añadir 30 µl de Reactivo Cell Titer Glo (Promega Nº de cat. G7572) a cada pocillo de las células. Colocar en el agitador de placas durante aproximadamente 30 minutos. Leer la luminiscencia en un Lector de Placas Analyst HT (medio segundo por pocillo).

Ensayos de viabilidad celular y ensayos de combinación: las células se sembraron a 1000-2000 células/pocillo en placas de 384 pocillos durante 16 h. En el día dos, se preparan nueve diluciones de compuesto a 1:2 en serie en DMSO en una placa de 96 pocillos. Los compuestos se diluyen adicionalmente en medios de crecimiento usando un robot Rapidplate (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Los compuestos diluidos se añaden a continuación a pocillos cuadruplicados en placas de células de 384 pocillos y se incuban a 37 °C y CO_2 al 5 . Después de 4 días, se miden los números relativos de células viables por luminiscencia usando Cell-Titer Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se leen en un Lector Multietiqueta Wallac (PerkinElmer, Foster City). Los valores de CE_{50} se calculan usando el software Prism® 4.0 (GraphPad, San Diego). Los compuestos de Fórmula I y los agentes quimioterapeúticos se añaden simultáneamente o se separan en 4 horas (uno antes que el otro) en todos los ensayos.

Un ensayo de proliferación celular *in vitro* a modo de ejemplo adicional incluye las siguientes etapas:

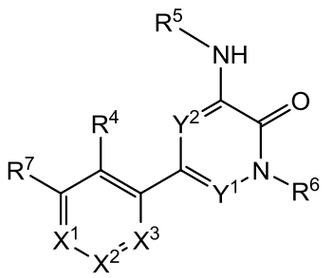
1. Se deposita una alícuota de 100 µl de cultivo celular que contiene aproximadamente 10^4 células en el medio en cada pocillo de una placa de paredes opacas, de 384 pocillos.
2. Se preparan los pocillos de control conteniendo medio y sin células.
3. Se añade el compuesto a los pocillos experimentales y se incuba durante 3-5 días.
4. Se equilibran las placas a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
5. Se añade un volumen de Reactivo CellTiter-Glo igual al volumen de medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
6. Se mezclan los contenidos durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.
7. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.

8. Se registra la luminiscencia y se indica en gráficos como URL = unidades relativas de luminiscencia.

Aunque la invención precedente se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, las descripciones y los ejemplos no se deberían interpretar como limitantes del alcance de la invención. Por lo tanto, se puede considerar que todas las modificaciones y equivalentes adecuados entran dentro del alcance de la invención tal como se define mediante las reivindicaciones que siguen a continuación. Las divulgaciones de toda la bibliografía de patente y científica que se cita en el presente documento se incorporan expresamente por referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre la Fórmula I:



I

o estereoisómeros, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X^1 es CR^1 o N;

X^2 es CR^2 o N;

X^3 es CR^3 o N;

donde uno o dos de X^1, X^2, y X^3 son N;

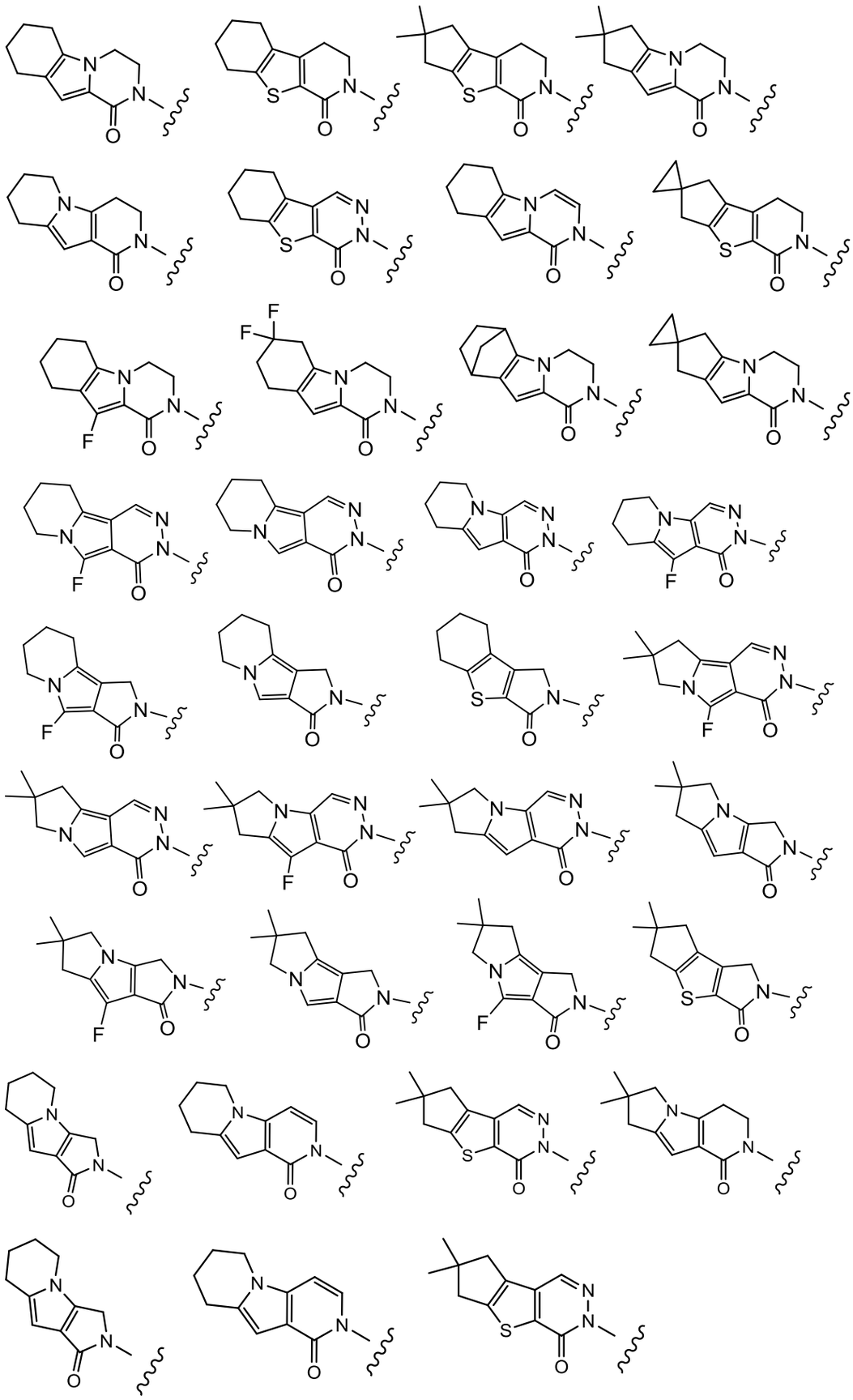
R^1, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, $–NH_2$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, y alquilo $C_1–C_3$;

R^4 se selecciona entre H, F, Cl, CN, $–CH_2OH$, $–CH(CH_3)OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH(CF_3)OH$, $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CH_2CHF_2$, $–CF_3$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NHCH_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–NH_2$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NHC(O)CH_3$, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxiciclopropilo, imidazolilo, pirazolilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilo, y azetidin-1-ilo;

R^5 es arilo $C_6–C_{20}$, carbociclilo $C_3–C_{12}$, heterociclilo $C_2–C_{20}$, heteroarilo $C_1–C_{20}$, –(aril $C_6–C_{20}$)–(heterociclilo $C_2–C_{20}$), –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–(heterociclilo $C_2–C_{20}$), –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–(heterociclil $C_2–C_{20}$)–(heterociclilo $C_2–C_{20}$), –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–(heterociclil $C_2–C_{20}$)–(alquilo $C_1–C_6$), –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–(alquilo $C_1–C_6$), –(heterociclil $C_2–C_{20}$)–(alquilo $C_1–C_6$), –(heterociclil $C_2–C_{20}$)–($C_3–C_{12}$ carbociclilo), –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–($C_3–C_{12}$ carbociclilo), o –(heteroaril $C_1–C_{20}$)–C(=O)–(heterociclilo $C_2–C_{20}$), opcionalmente sustituido;

R^6 es H, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2OH$, $–CHF_2$, $–NH_2$, u –OH;

R^7 se selecciona entre las estructuras:



donde la línea ondulada indica el sitio de unión; e

Y^1 e Y^2 se seleccionan independientemente entre CH y N, donde Y^1 e Y^2 no son cada uno N;

donde el alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente

entre F, Cl, Br, I, –CN, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2OH$, $–C(CH_3)_2OH$, $–CH(OH)CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CH_2OH$, $–CH_2CH_2SO_2CH_3$, $–CH_2OP(O)(OH)_2$, $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CHF_2$, $–CH(CH_3)CN$, $–C(CH_3)_2CN$, $–CH_2CN$, $–CO_2H$, $–COCH_3$, $–CO_2CH_3$, $–CO_2C(CH_3)_3$, $–COCH(OH)CH_3$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $–CON(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_2CONH_2$, $–NH_2$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $–N(CH_3)COCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, $–N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $–N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $–NO_2$, =O, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–OP(O)(OH)_2$, $–S(O)_2N(CH_3)_2$, $–SCH_3$, $–S(O)_2CH_3$, $–S(O)_3H$, ciclopropilo, oxetanilo, azetidinilo, 1-metilazetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidin-1-ilmetilo, y morfolino.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X^1 es N.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X^2 es N.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X^3 es N.

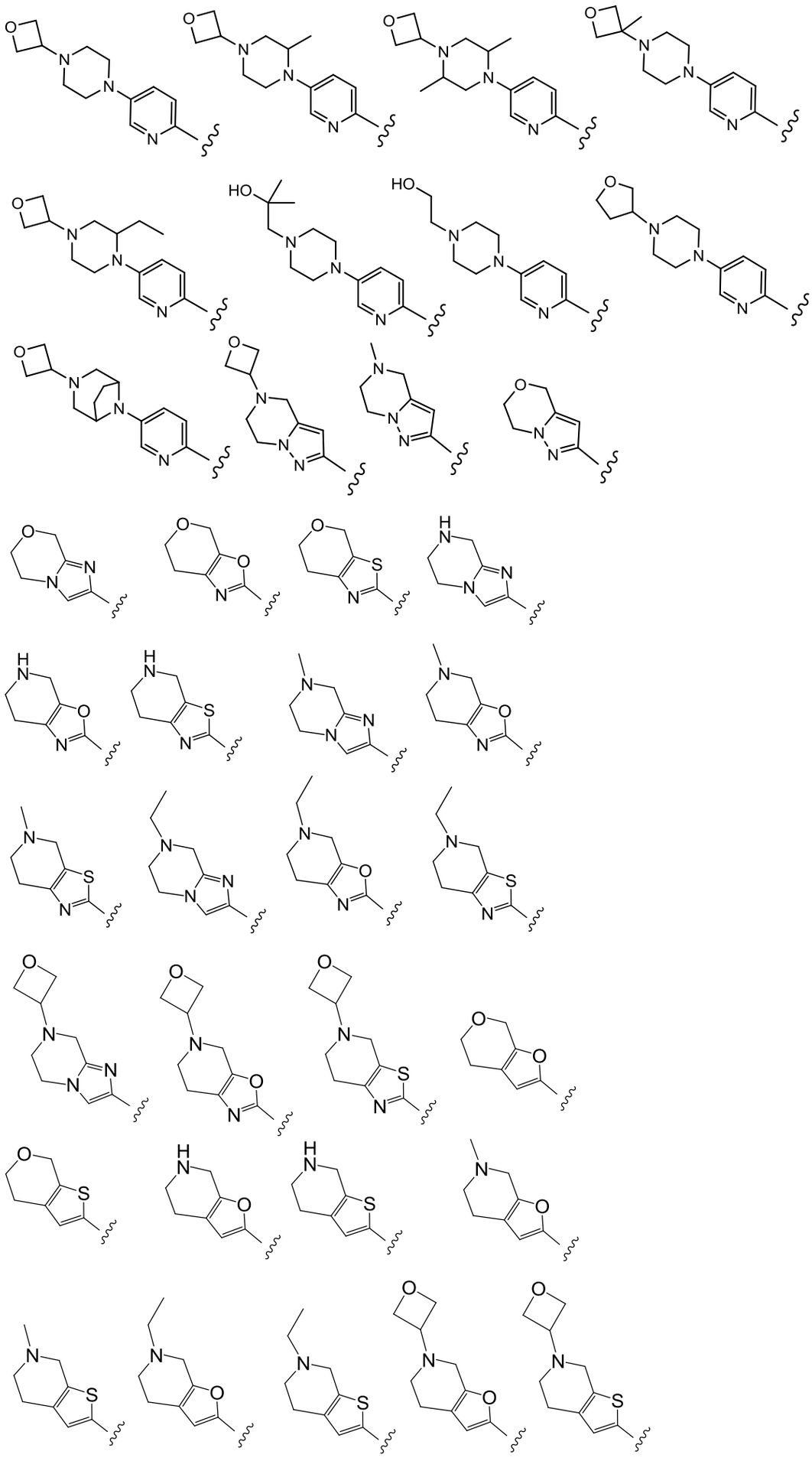
5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X^1 y X^3 son N, X^1 y X^2 son N, o X^2 y X^3 son N.

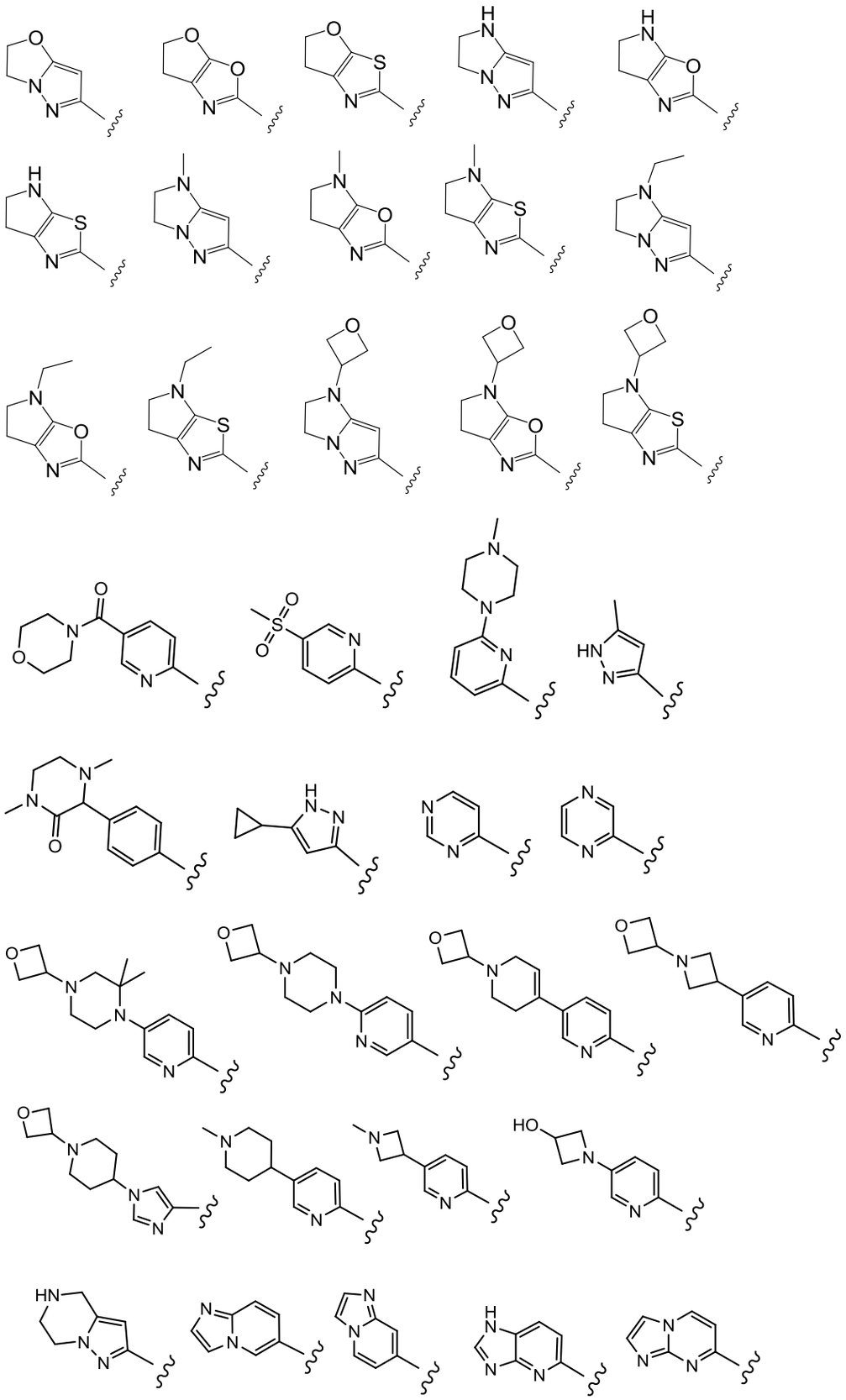
6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^5 es heteroarilo C_1–C_{20} opcionalmente sustituido seleccionado entre pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilo, y 1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilo.

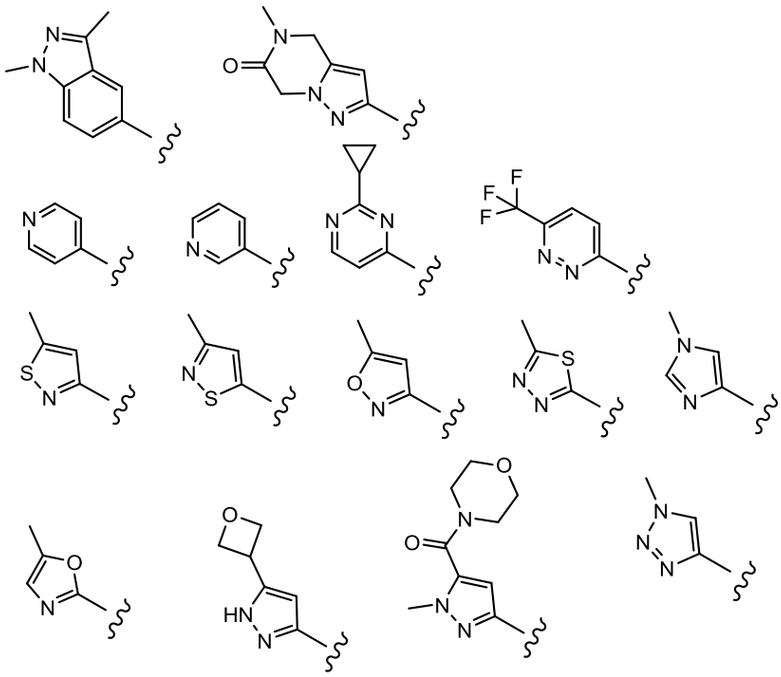
7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^5 es -(heteroaril C_1–C_{20})–(heterociclilo C_2–C_{20}) donde el heteroarilo es piridinilo opcionalmente sustituido y el heterociclilo es piperazinilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^5 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, $–CH_3$, $–S(O)_2CH_3$, ciclopropilo, azetidinilo, oxetanilo, y morfolino.

9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^5 se selecciona entre las estructuras:

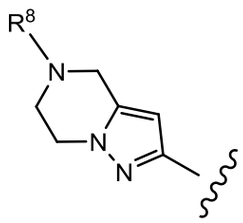






donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^5 es:



donde R^8 se selecciona entre H, $–CH_3$, $–CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH_2OH$, $–CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CHF_2$, $–CH(CH_3)CN$, $–C(CH_3)_2CN$, $–CH_2CN$, $–C(O)CH_3$, $–C(O)CH_2CH_3$, $–C(O)CH(CH_3)_2$, $–NH_2$, $–NHCH_3$, $–N(CH_3)_2$, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–OCH_2CH_2OH$, ciclopropilo, y oxetanilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^6 es CH_3.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y^1 es CH e Y^2 es N.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y^1 es N e Y^2 es CH.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y^1 e Y^2 son cada uno CH.

15. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y^1 e Y^2 son cada uno CH, y R^6 es CH_3.

16. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre la Tabla 1.

17. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre la Tabla 2.

18. Una composición farmacéutica comprendida por un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo, sustancia de deslizamiento, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende además un agente terapéutico.

20. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Un kit para tratar una afección mediada por tirosina quinasa de Bruton, que comprende:

a) una composición farmacéutica de la reivindicación 18; e
b) instrucciones para su uso.

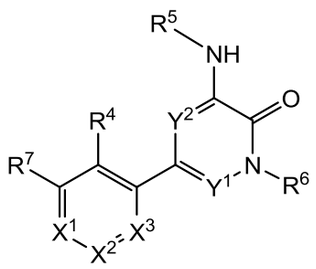
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 471/04**
(22) Fecha de solicitud: 28-04-14	(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 61/555,393 (32) ***Fecha*** 03-11-11 (33) ***País*** US	(72) Inventor(es): GRAWFORD, James John; ORTWINE, Daniel Fred; WEI, BinQing y YOUNG, Wendy B.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-06-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: *02-11-12* No. de solicitud: ***PCT/US2012/063194***	(87) Publicación internacional Fecha: ***10-05-13*** No. publicación: ***WO 2013/067274 A1***
(54) Titulo: **"COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE BTK"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se proporcionan compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona de Fórmula I, donde uno o dos de X^1, X^2, y X^3 son N, e incluyendo estereoisómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles para inhibir la quinasa Btk, y para tratar trastornos inmunes tales como inflamación mediada por la quinasa Btk. Se desvelan métodos de uso de los compuestos de Fórmula I para diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo*, y tratamiento de tales trastornos en células de mamíferos, o afecciones patológicas asociadas.



I

Sector: Industria farmacéutica, compuestos heterociclos derivados de compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona y composiciones farmaceuticas que los comprenden, útiles en el tratamiento mediados por Tirosina Quinasa de Bruton (Btk) y composiciones farmaceuticas que los comprenden.

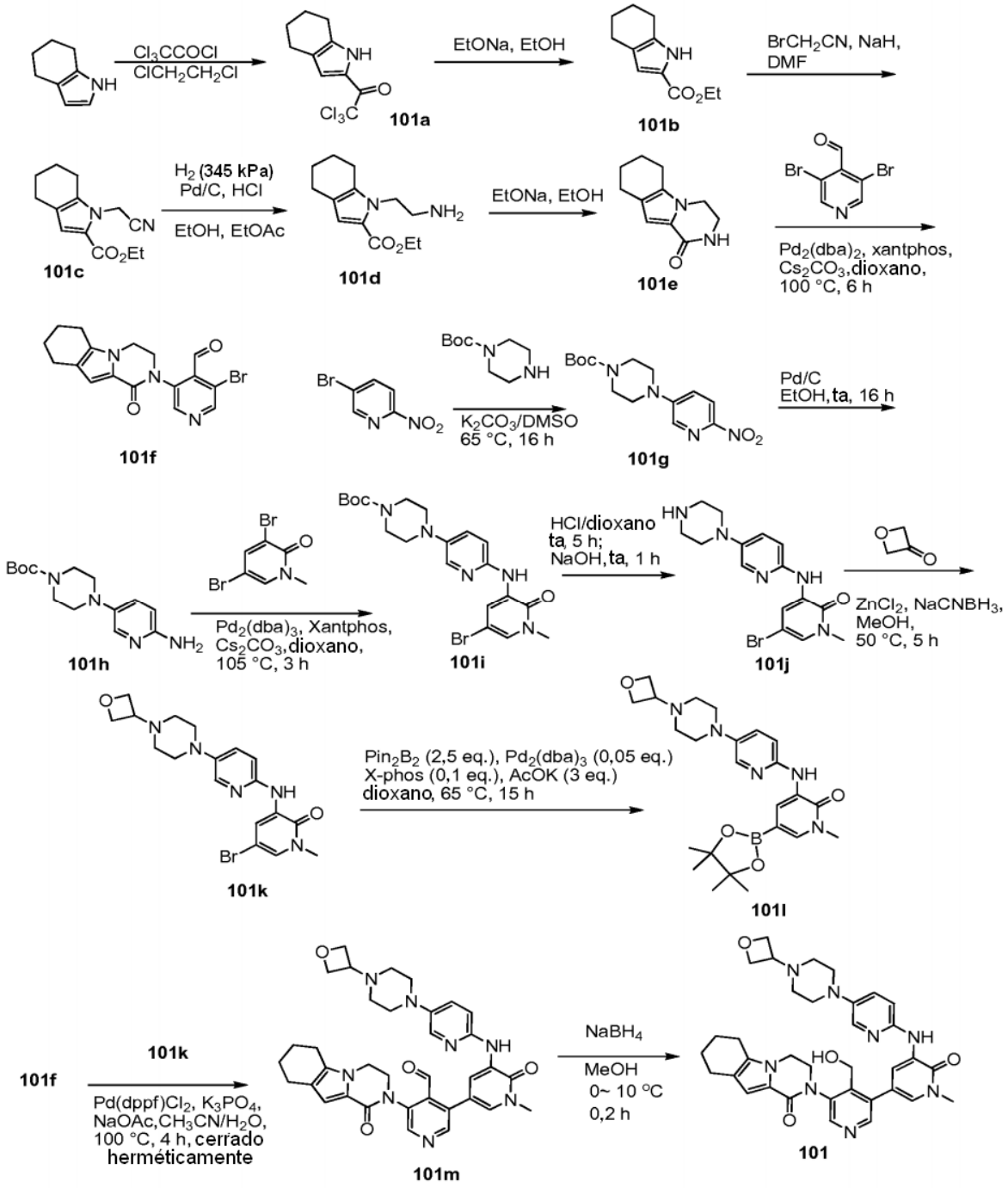

Cl3CCOCl
ClCH2CH2Cl
101a
EtONa, EtOH
101b
BrCH2CN, NaH,
DMF
101c
H2 (345 kPa)
Pd/C, HCl
EtOH, EtOAc
101d
EtONa, EtOH
101e
Pd2(dba)2, xantphos,
Cs2CO3,dioxano,
100 °C, 6 h
101f
K2CO3/DMSO
65 °C, 16 h
101g
Pd/C
EtOH,ta, 16 h
101h
Pd2(dba)3, Xantphos,
Cs2CO3,dioxano,
105 °C, 3 h
101i
HCl/dioxano
ta, 5 h;
NaOH,ta, 1 h
101j
ZnCl2, NaCNBH3,
MeOH,
50 °C, 5 h
101k
Pin2B2 (2,5 eq.), Pd2(dba)3 (0,05 eq.)
X-phos (0,1 eq.), AcOK (3 eq.)
dioxano, 65 °C, 15 h
101l
101f
101k
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
NaOAc,CH3CN/H2O,
100 °C, 4 h, cerrado
herméticamente
101m
NaBH4
MeOH
0~ 10 °C
0,2 h
101

Figura 1

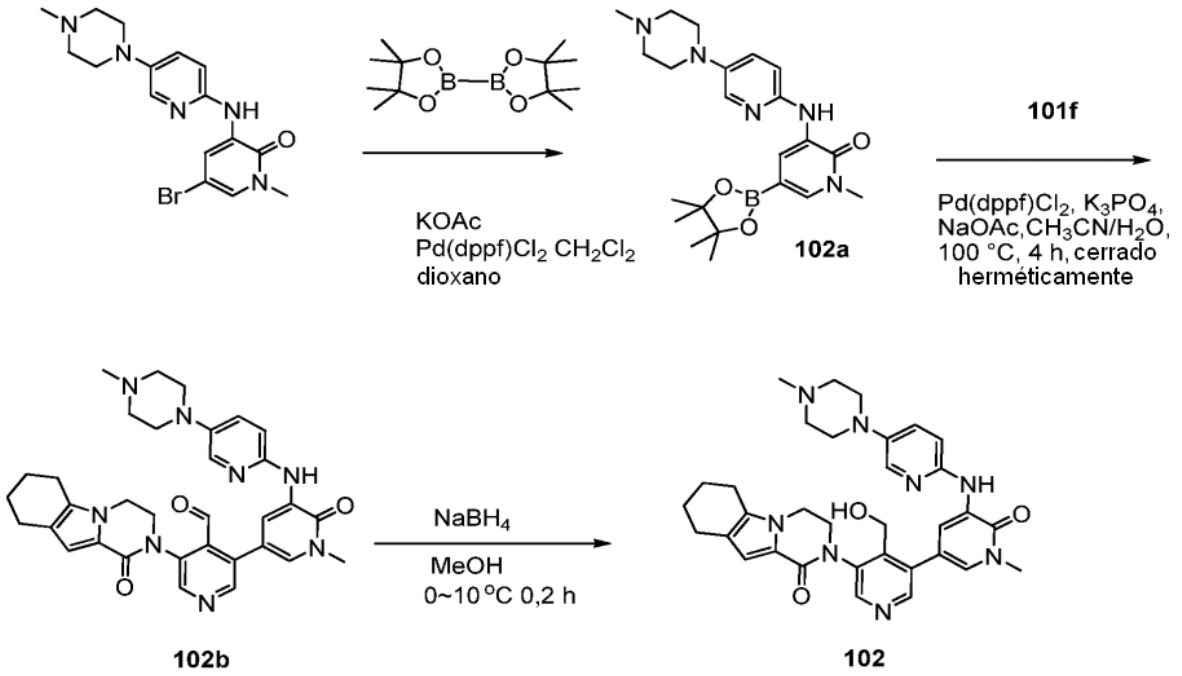


Figura 2

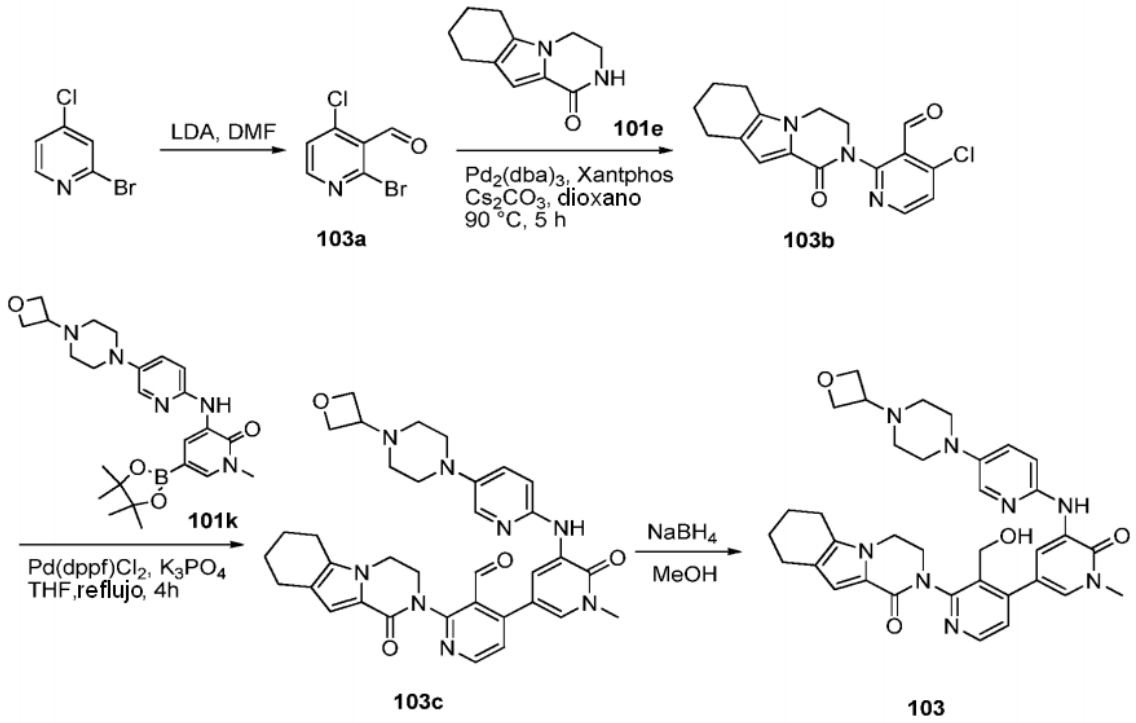


Figura 3

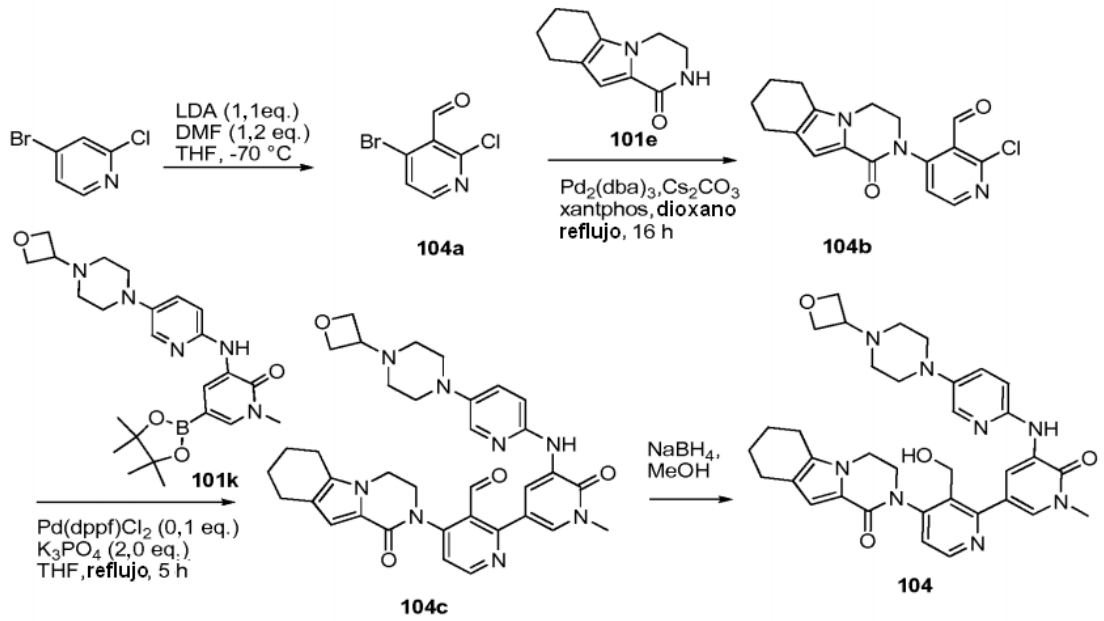


Figura 4

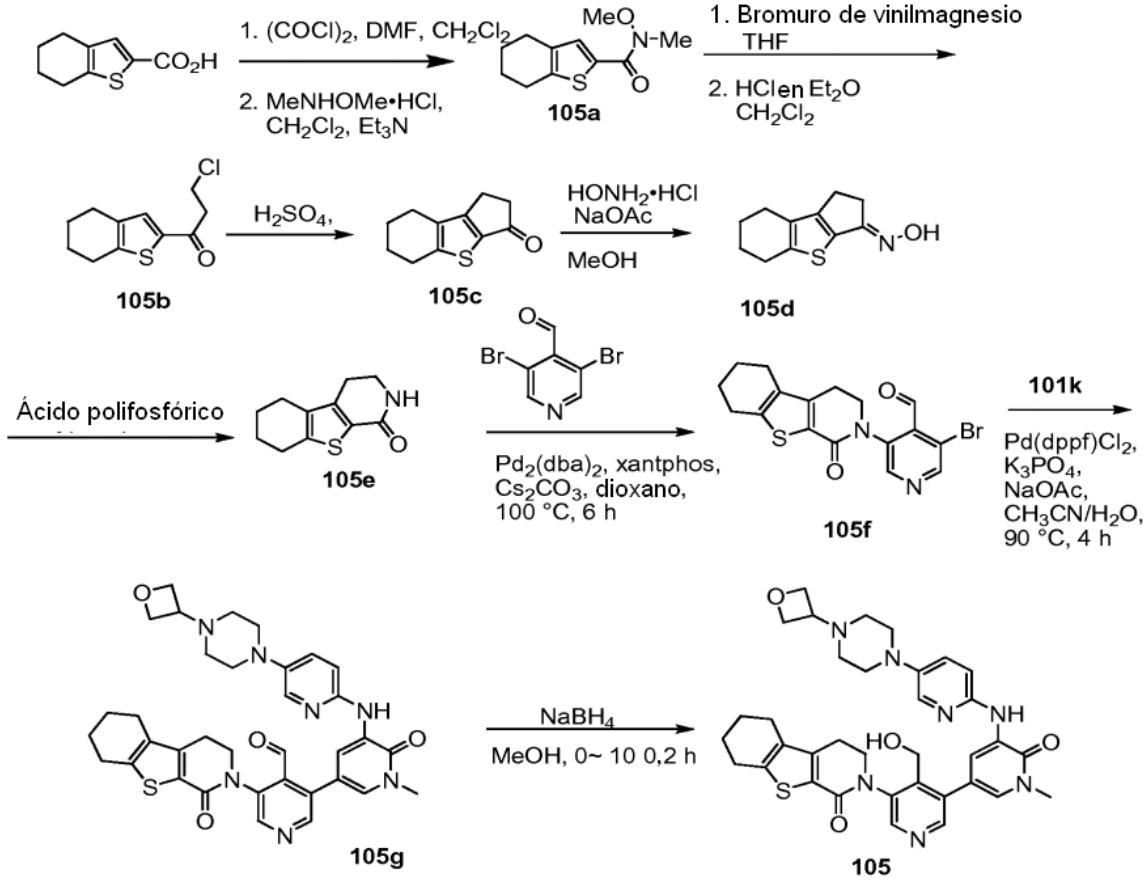


Figura 5

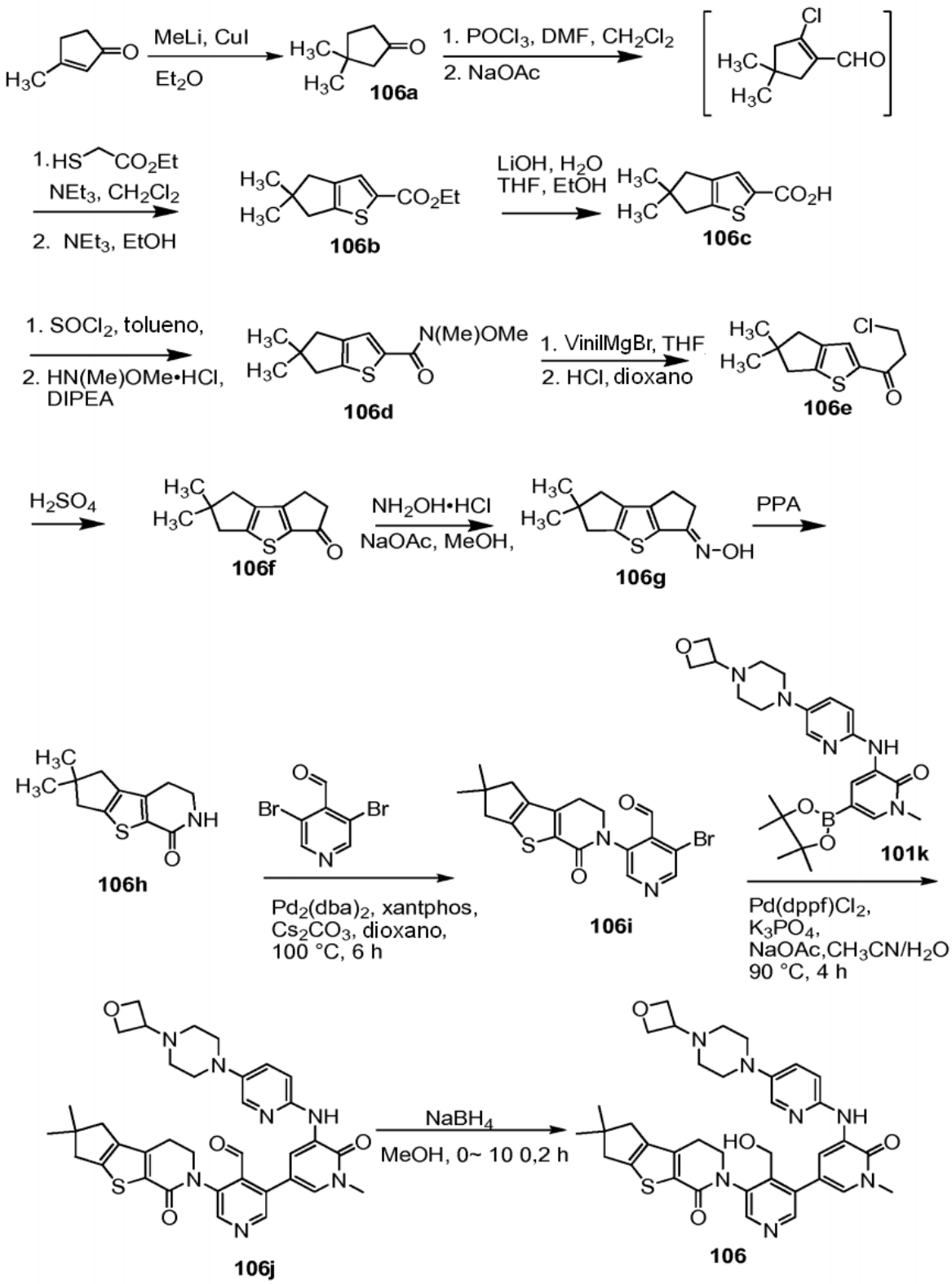

MeLi, CuI
Et2O
106a
1. POCl3, DMF, CH2Cl2
2. NaOAc
1. HS CO2Et
NEt3, CH2Cl2
2. NEt3, EtOH
106b
LiOH, H2O
THF, EtOH
106c
1. SOCl2, tolueno,
2. HN(Me)OMe•HCl,
DIPEA
106d
1. VinilMgBr, THF
2. HCl, dioxano
106e
H2SO4
106f
NH2OH•HCl
NaOAc, MeOH,
106g
PPA
106h
Pd2(dba)2, xantphos,
Cs2CO3, dioxano,
100 °C, 6 h
106i
101k
Pd(dppf)Cl2,
K3PO4,
NaOAc,CH3CN/H2O
90 °C, 4 h
106j
NaBH4
MeOH, 0~ 10 0,2 h
106

Figura 6

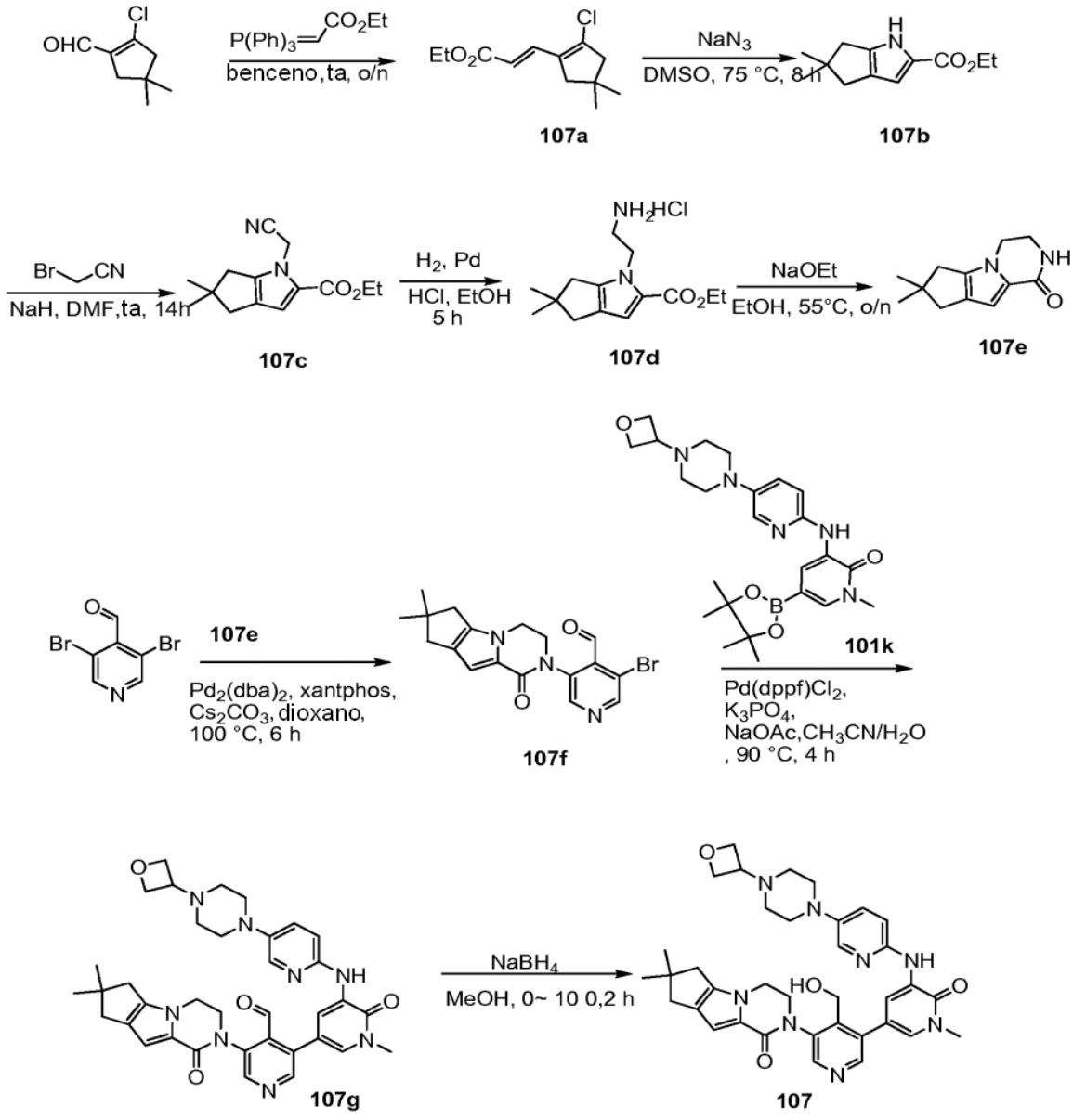

Cl
OHC
P(Ph)3
CO2Et
benceno,ta, o/n
EtO2C
Cl
107a
NaN3
DMSO, 75 °C, 8 h
H
N
CO2Et
107b
Br
CN
NaH, DMF,ta, 14h
NC
N
CO2Et
107c
H2, Pd
HCl, EtOH
5 h
NH2HCl
N
CO2Et
107d
NaOEt
EtOH, 55°C, o/n
N
NH
O
107e
O
Br
Br
N
107e
Pd2(dba)2, xantphos,
Cs2CO3, dioxano,
100 °C, 6 h
O
N
Br
N
O
107f
O
N
N
NH
O
B
O
N
101k
Pd(dppf)Cl2,
K3PO4,
NaOAc,CH3CN/H2O
, 90 °C, 4 h
O
N
N
NH
O
N
N
O
N
107g
NaBH4
MeOH, 0~ 10 0,2 h
O
N
N
NH
HO
N
N
O
O
N
N
107

Figura 7

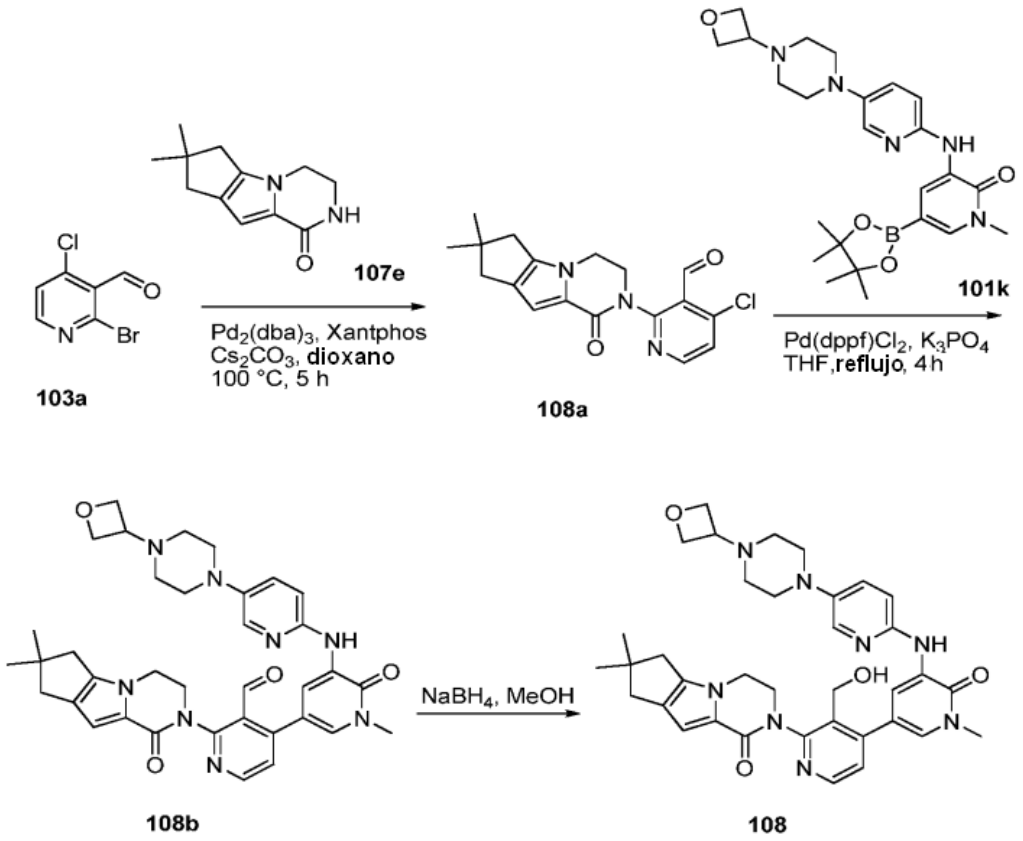


Figura 8

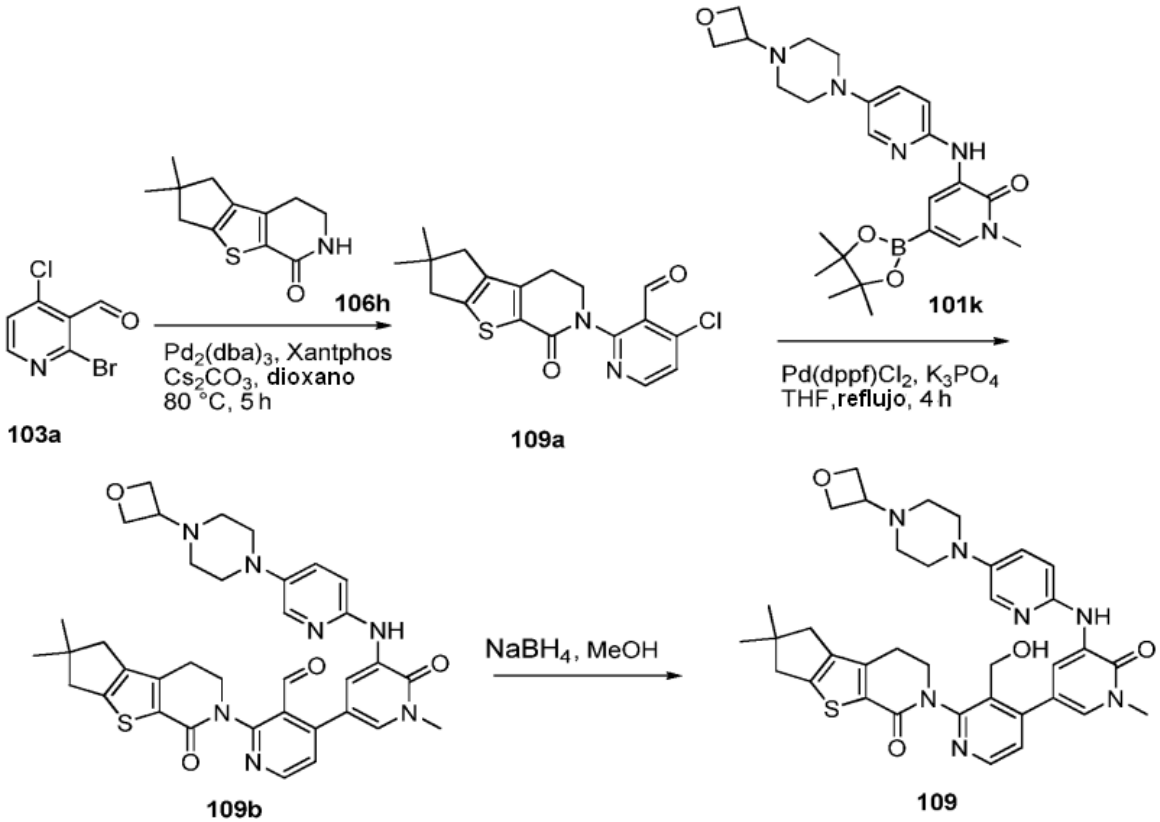


Figura 9

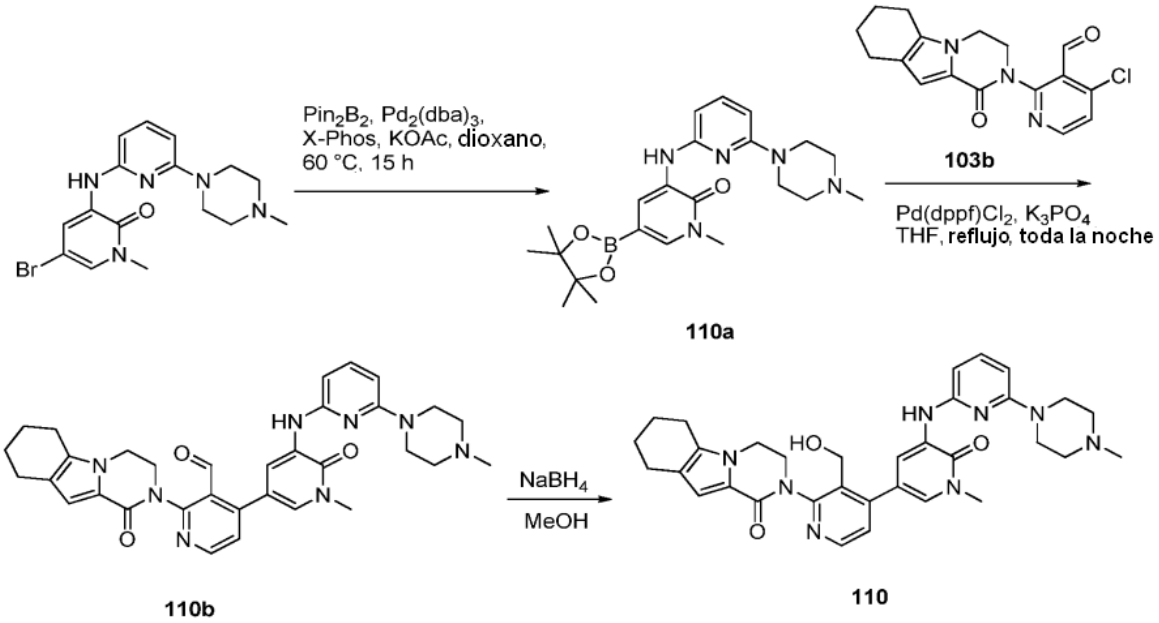


Figura 10

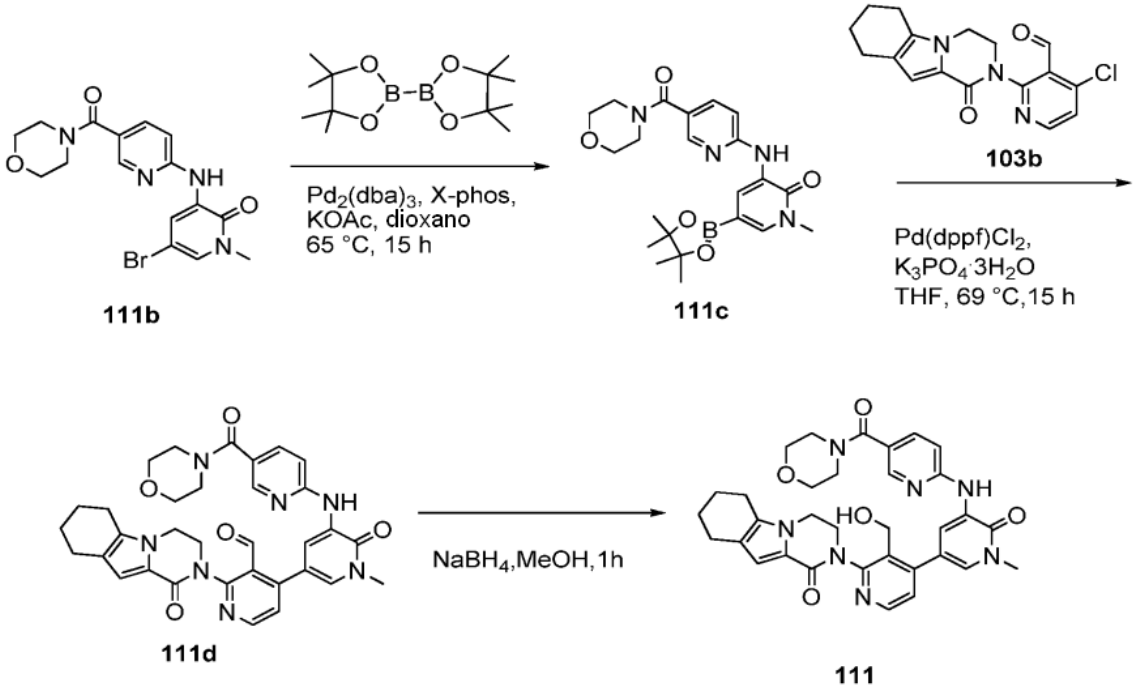
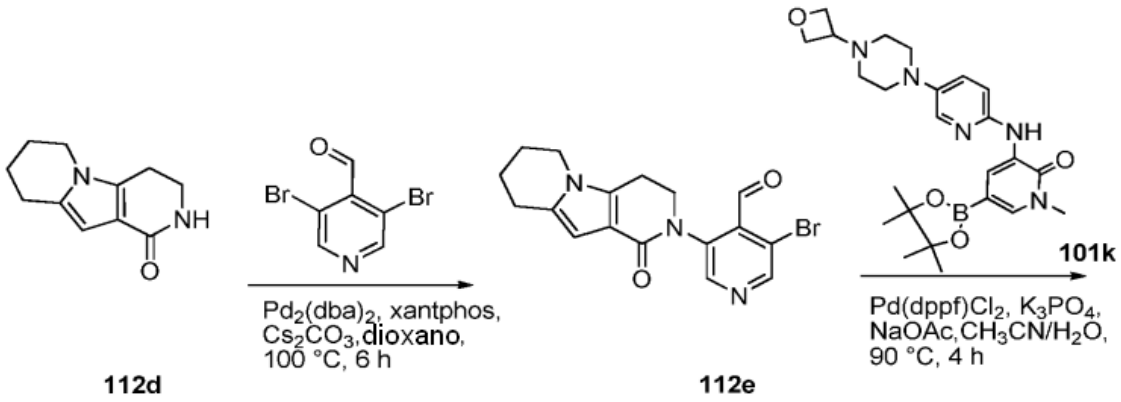
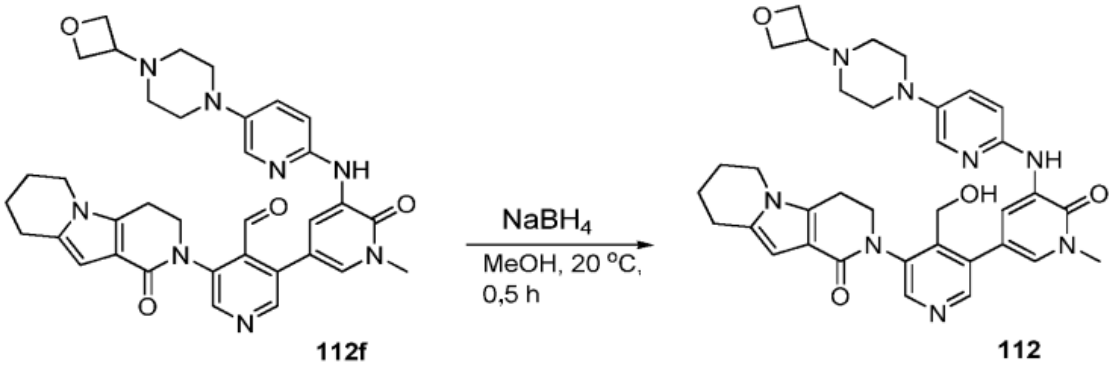


Figura 11



112d **112e**



112f **112**

Figura 12

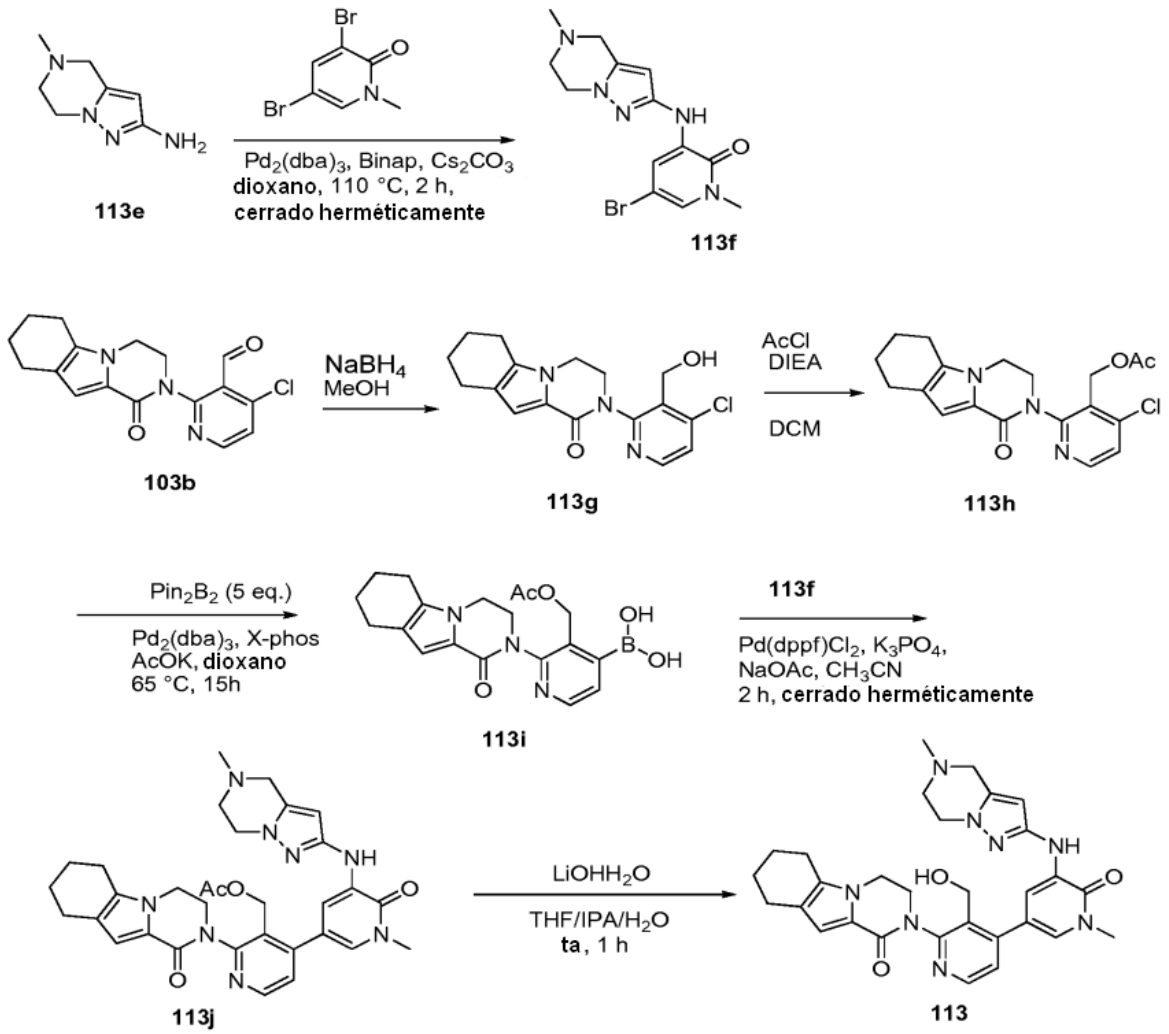

Br
Br
NH2
Pd2(dba)3, Binap, Cs2CO3
dioxano, 110 °C, 2 h,
cerrado herméticamente
NH
Br
113e
113f
NaBH4
MeOH
AcCl
DIEA
DCM
Cl
OH
OAc
103b
113g
113h
Pin2B2 (5 eq.)
Pd2(dba)3, X-phos
AcOK, dioxano
65 °C, 15h
AcO
OH
B
OH
113i
113f
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
NaOAc, CH3CN
2 h, cerrado herméticamente
LiOHH2O
THF/IPA/H2O
ta, 1 h
HO
113j
113

Figura 13

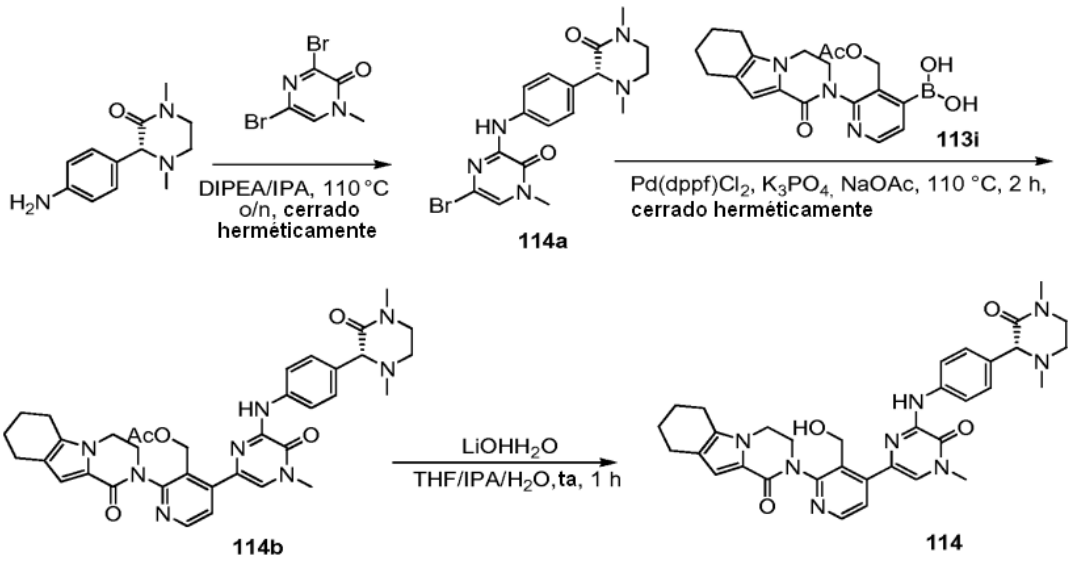


Figura 14

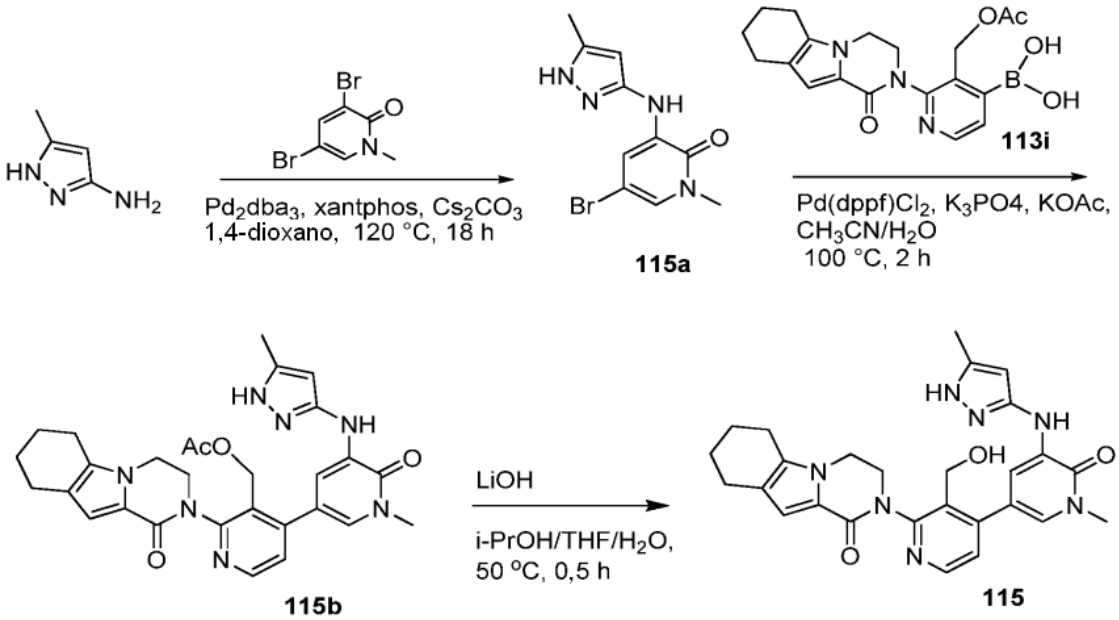


Figura 15

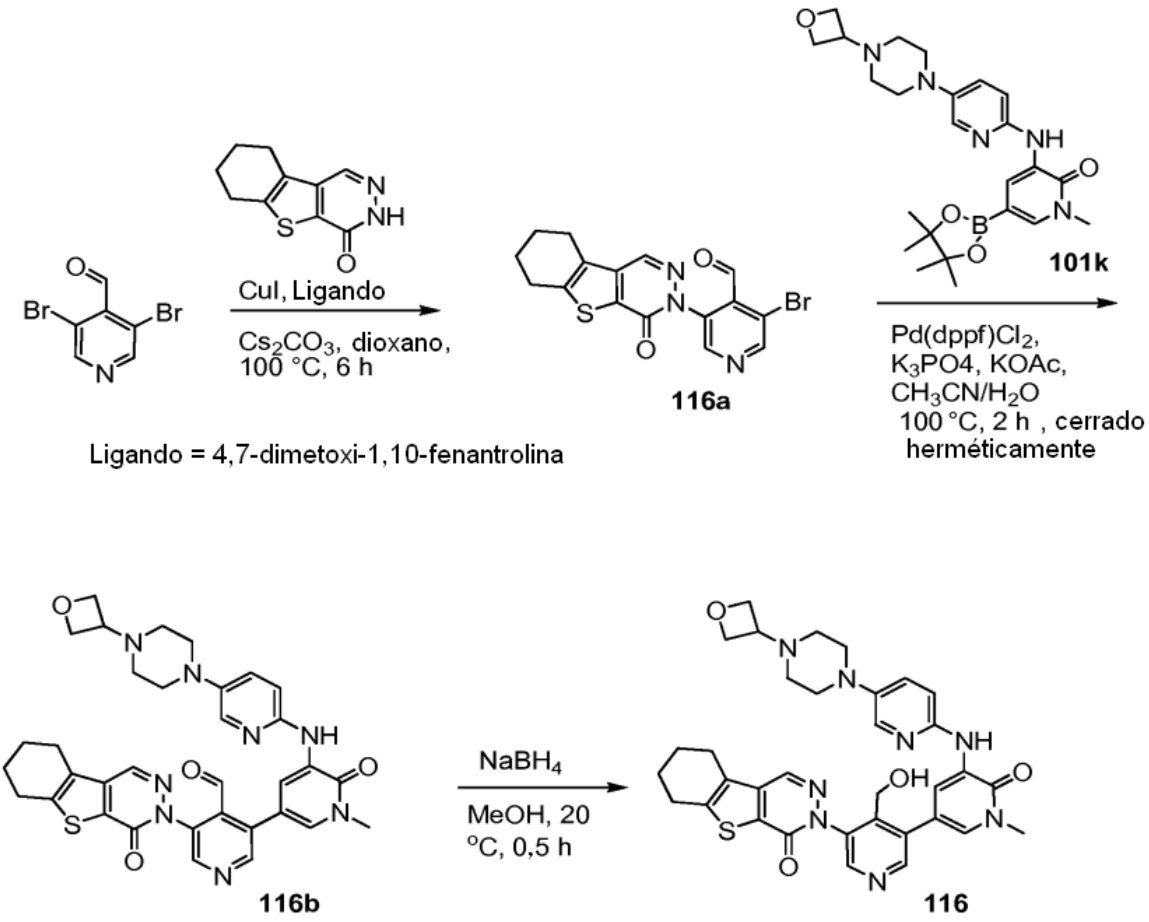

CuI, Ligando
Cs2CO3, dioxano,
100 °C, 6 h
116a
101k
Pd(dppf)Cl2,
K3PO4, KOAc,
CH3CN/H2O
100 °C, 2 h , cerrado
herméticamente
Ligando = 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina
NaBH4
MeOH, 20
°C, 0,5 h
116b
116

Figura 16

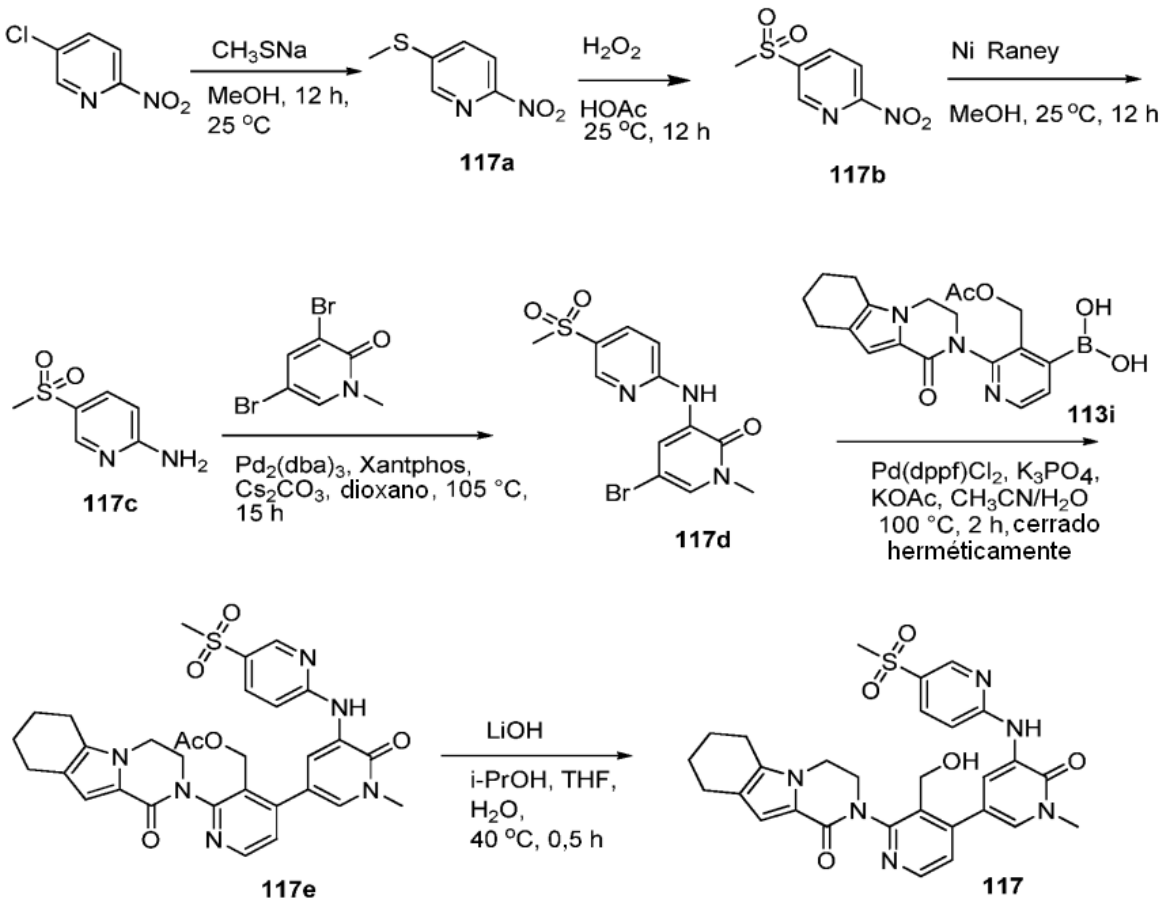

CH3SNa
MeOH, 12 h,
25 °C
117a
H2O2
HOAc
25 °C, 12 h
117b
Ni Raney
MeOH, 25 °C, 12 h
117c
Pd2(dba)3, Xantphos,
Cs2CO3, dioxano, 105 °C,
15 h
117d
113i
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
KOAc, CH3CN/H2O
100 °C, 2 h, cerrado
herméticamente
LiOH
i-PrOH, THF,
H2O,
40 °C, 0,5 h
117e
117

Figura 17

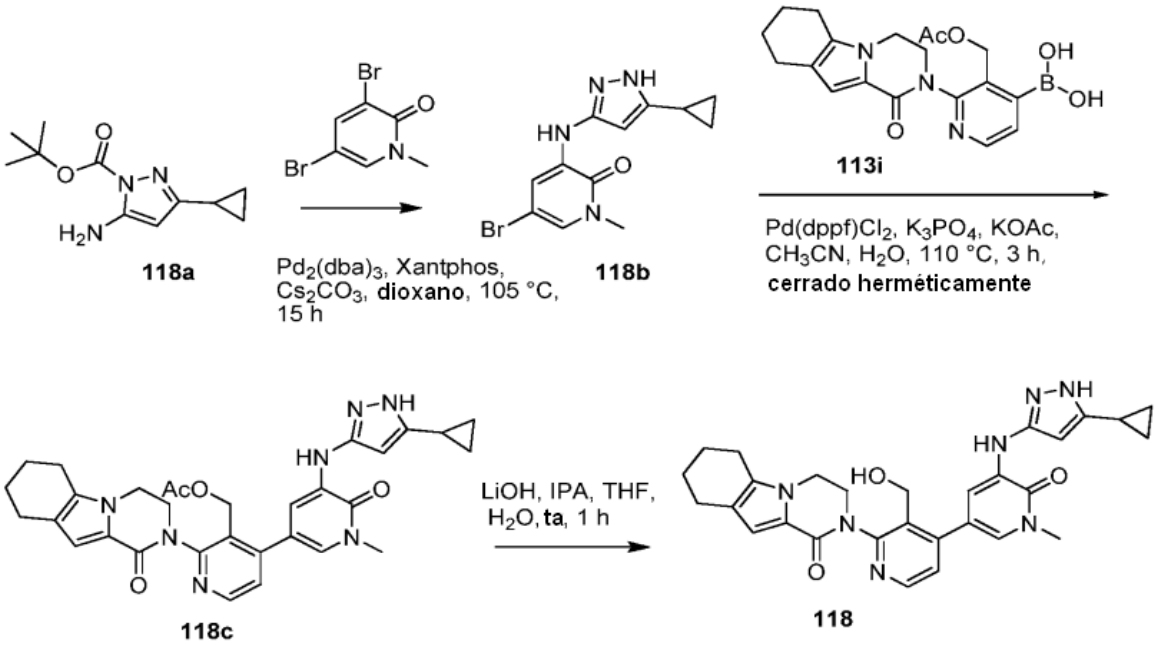


Figura 18

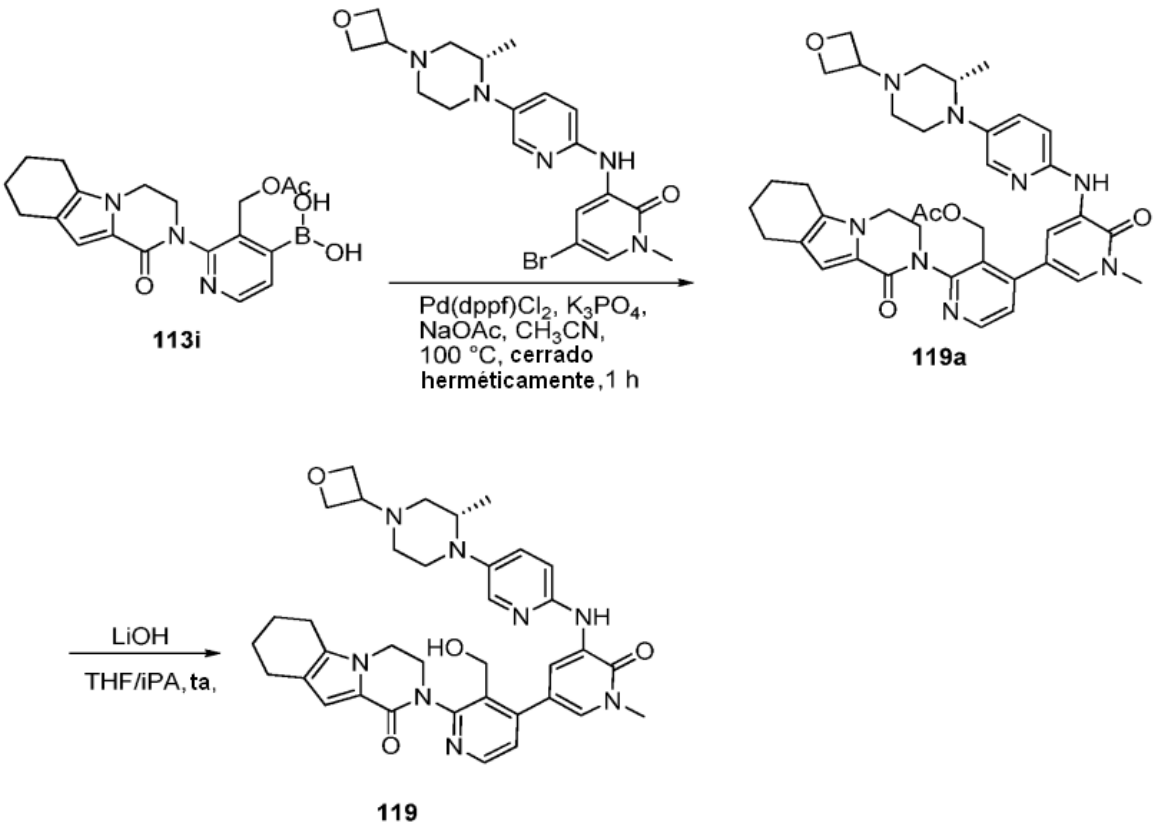


Figura 19

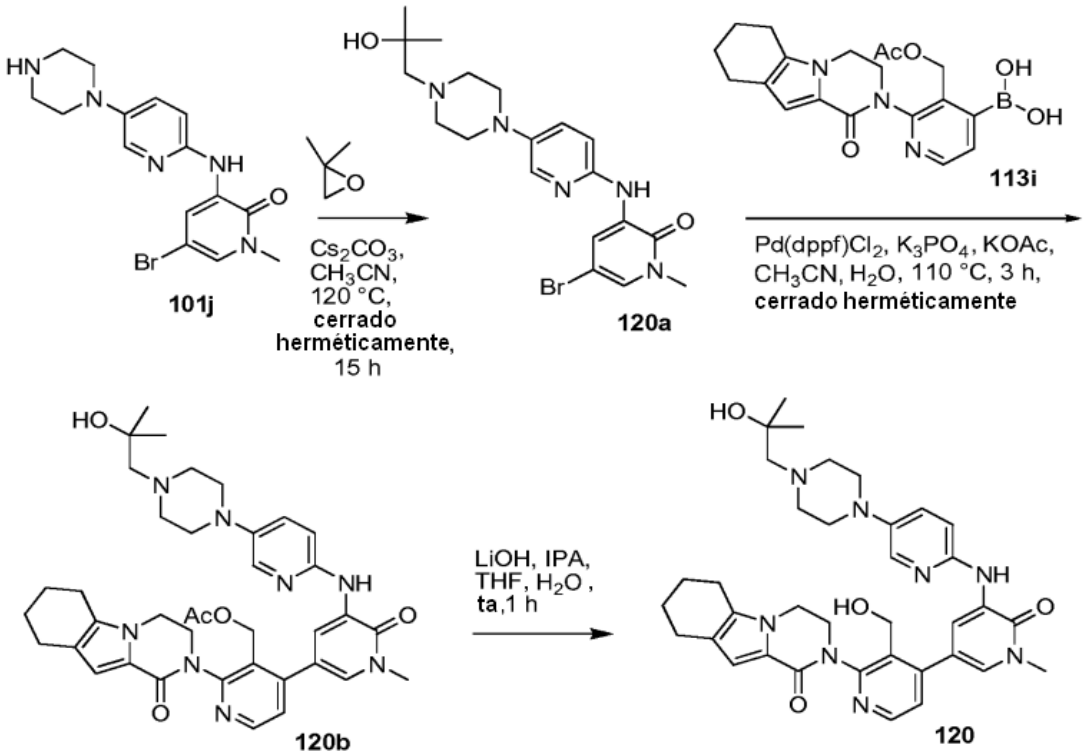


Figura 20

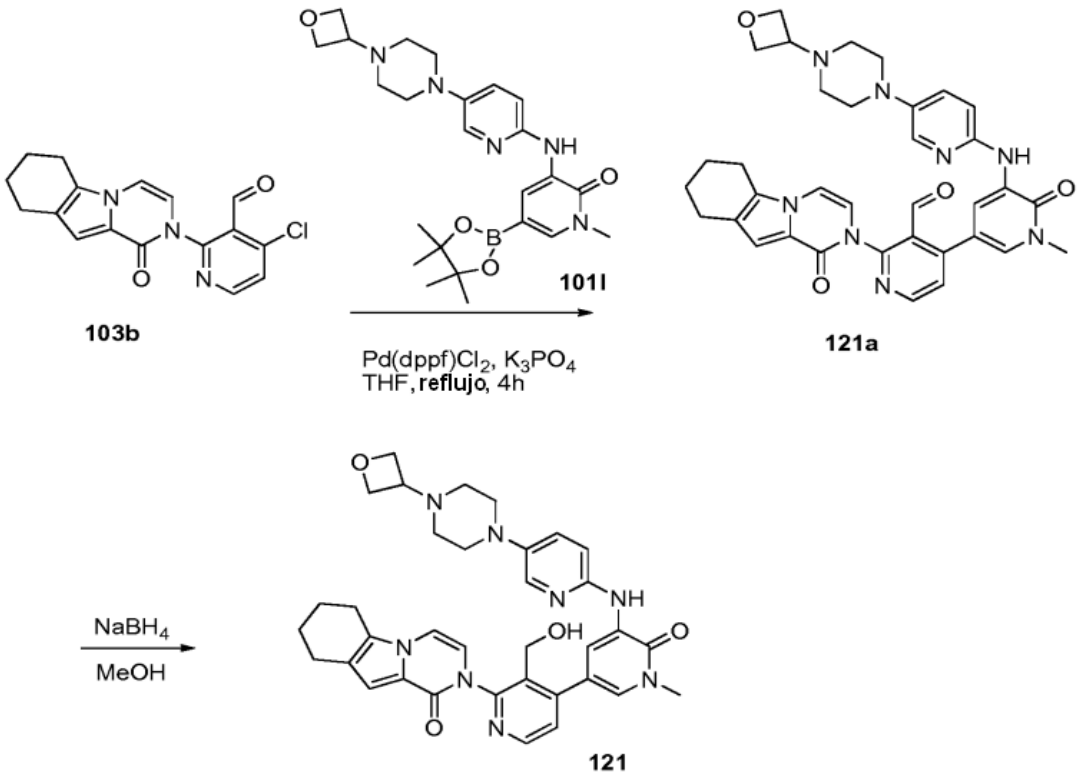


Figura 21

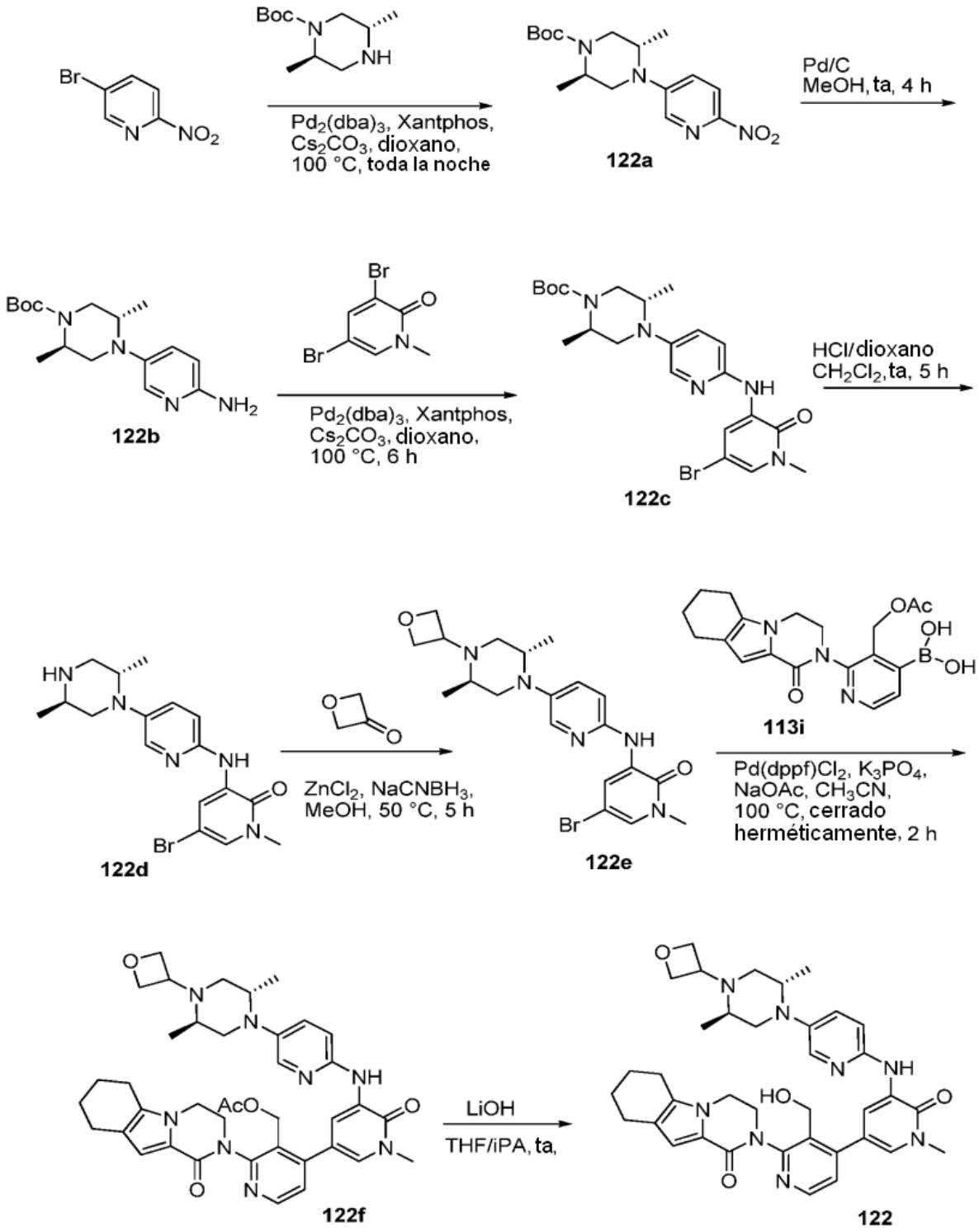

Boc
N
NH
Br
N
NO2
Pd2(dba)3, Xantphos,
Cs2CO3, dioxano,
100 °C, toda la noche
122a
Pd/C
MeOH, ta, 4 h
122b
Br
O
N
Pd2(dba)3, Xantphos,
Cs2CO3, dioxano,
100 °C, 6 h
NH
122c
HCl/dioxano
CH2Cl2, ta, 5 h
HN
122d
ZnCl2, NaCNBH3,
MeOH, 50 °C, 5 h
122e
OAc
OH
B
OH
113i
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
NaOAc, CH3CN,
100 °C, cerrado
herméticamente, 2 h
AcO
122f
LiOH
THF/iPA, ta,
HO
122

Figura 22

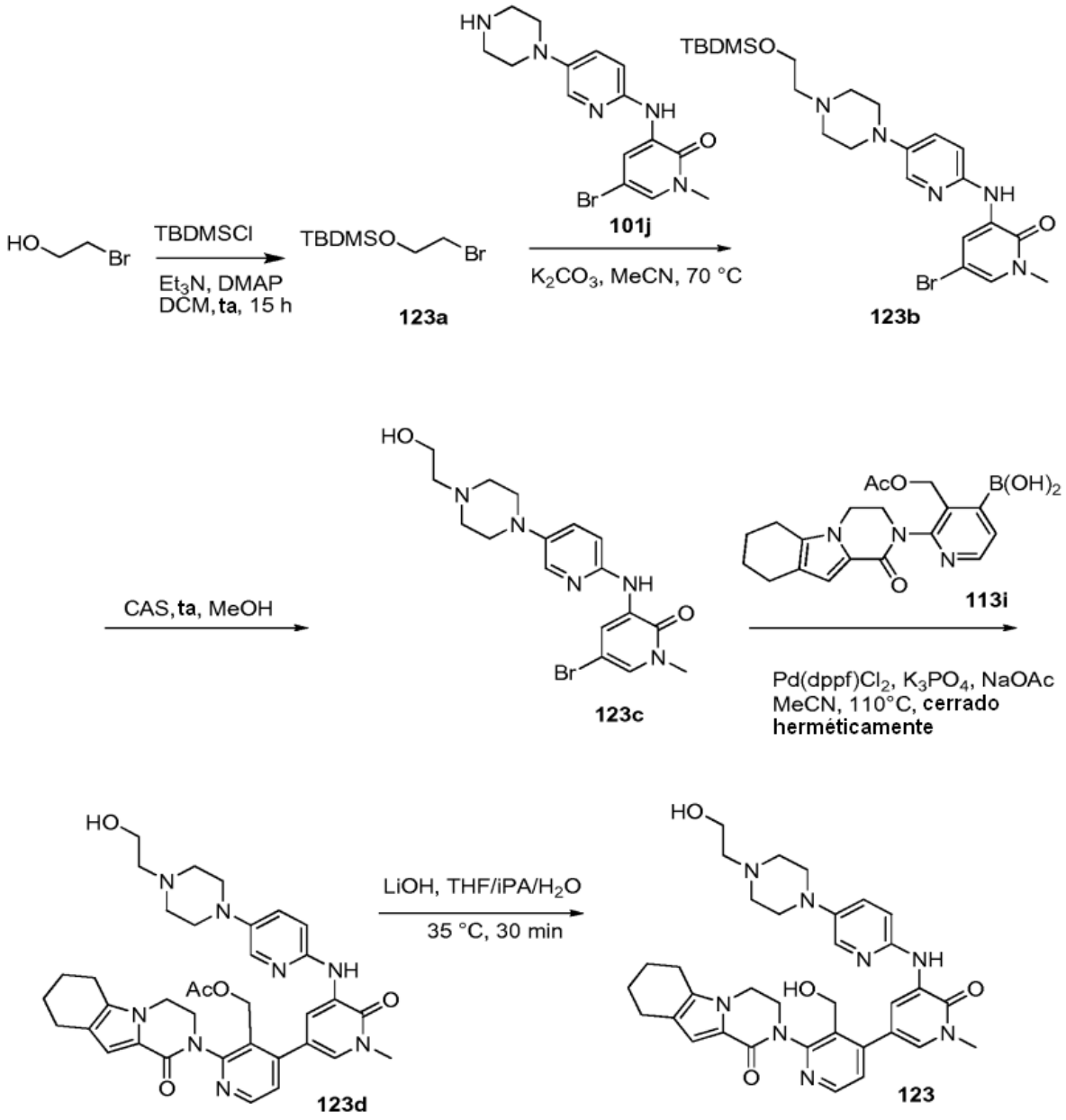

HO
Br
TBDMSCl
Et3N, DMAP
DCM, ta, 15 h
TBDMSO
Br
123a
HN
N
N
NH
O
N
Br
101j
K2CO3, MeCN, 70 °C
TBDMSO
123b
CAS, ta, MeOH
123c
AcO
B(OH)2
113i
Pd(dppf)Cl2, K3PO4, NaOAc
MeCN, 110°C, cerrado
herméticamente
LiOH, THF/iPA/H2O
35 °C, 30 min
123d
123

Figura 23

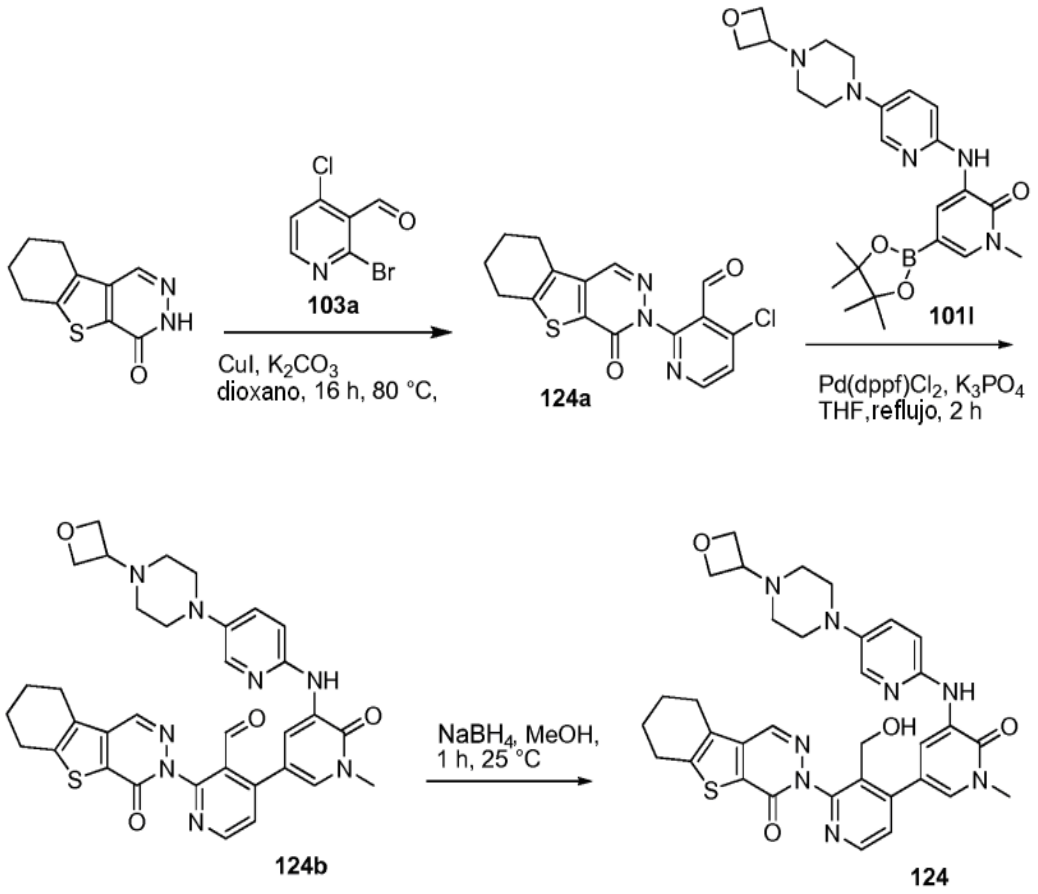

103a
CuI, K_2CO_3
dioxano, 16 h, 80 °C,
124a
101l
$Pd(dppf)Cl_2$, K_3PO_4
THF, reflujo, 2 h
124b
$NaBH_4$, MeOH,
1 h, 25 °C
124

Figura 24

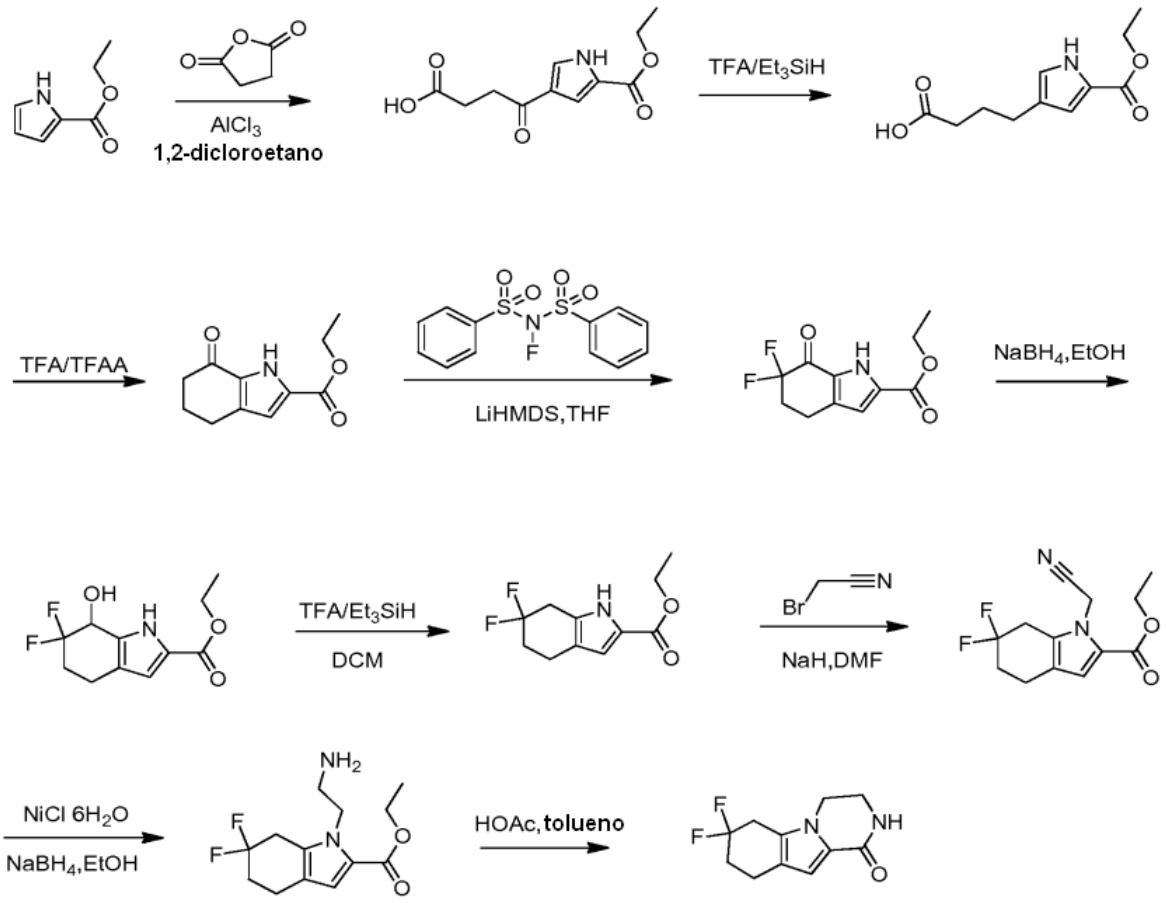

AlCl3
1,2-dicloroetano
TFA/Et3SiH
TFA/TFAA
LiHMDS,THF
NaBH4,EtOH
TFA/Et3SiH
DCM
Br
NaH,DMF
NiCl 6H2O
NaBH4,EtOH
HOAc, tolueno

Figura 25

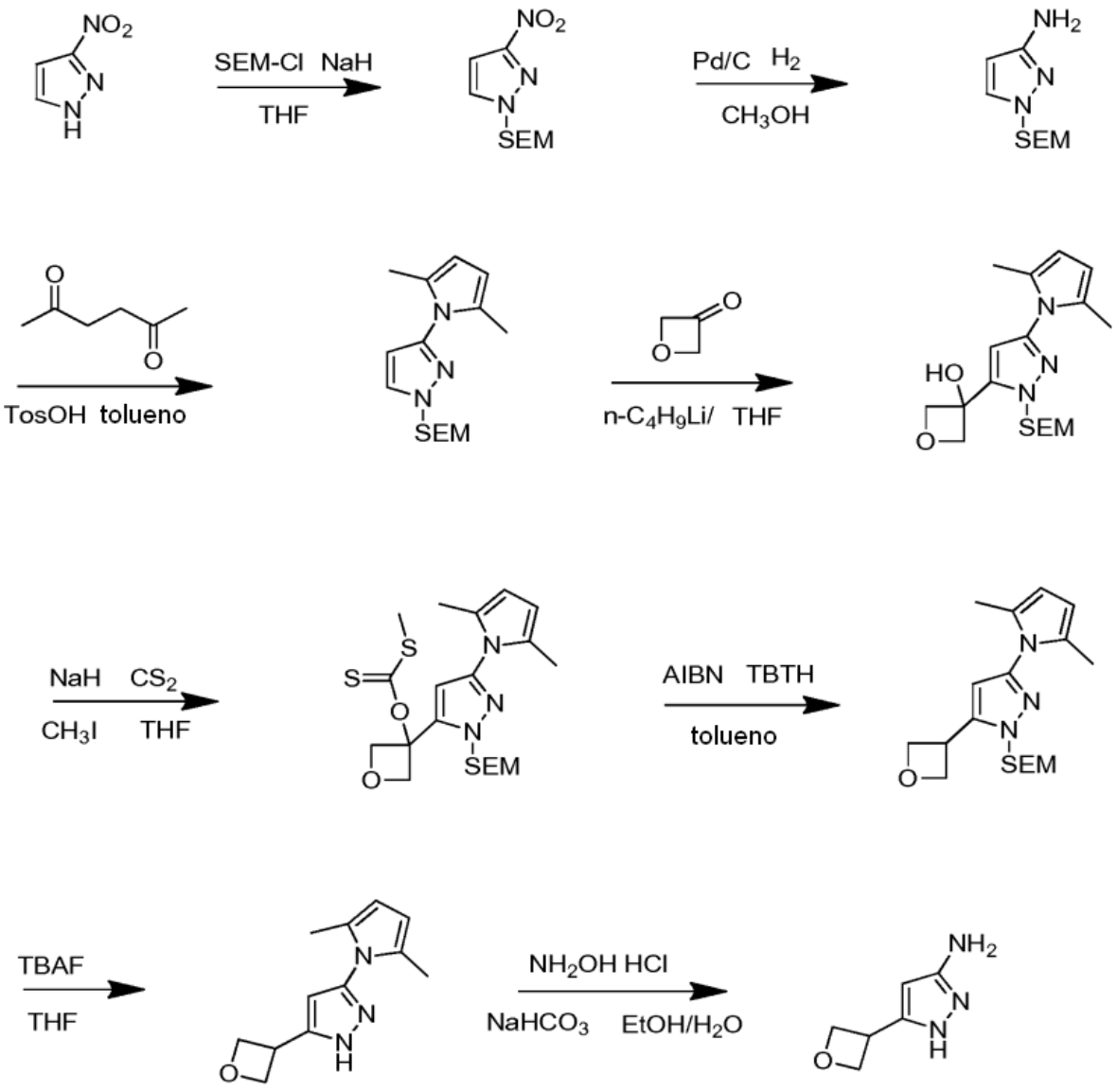

NO2
SEM-Cl NaH
THF
SEM
Pd/C H2
CH3OH
NH2
TosOH tolueno
n-C4H9Li/ THF
HO
NaH CS2
CH3I THF
AIBN TBTH
tolueno
TBAF
THF
NH2OH HCl
NaHCO3 EtOH/H2O

Figura 26

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 18 de agosto 2004
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 8835/13376
9. Sello 10. Firma

Cancillería de Estado Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
María Urcoecheca
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12
MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2004.

F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

i.v.
Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Suiza**, domiciliada en la ciudad de **Basilea**, **Suiza**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Suiza**; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en **Suiza**, ciudad de **Basilea**, con fecha 19 junio 1997. y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel {ss

On this 17th day of August , 2004 , personally came Fridolin Klausner and Denise Strebel both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Switzerland**, domiciled at the City of **Basel**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Switzerland**; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at **Suiza**, ciudad de **Basel**, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

17.08.2004
2 Fr.
DR. PETER KUSTER

Allg. Prot. 4 No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. iur. P. Lauber

3. in his/her function as att. Notar

4. and certified by the seal of the Canton

Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. 8835 / 10 926

9. Seal/Stamp: STATE CHANCERY BASLE-CITY

10. Signature:

Taxe: CHF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-04-13
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

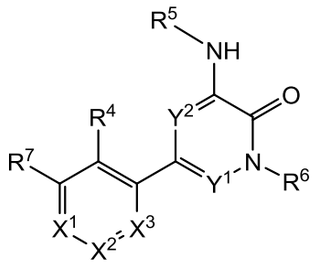
(72) Inventor(es): GRAWFORD, James John; ORTWINE, Daniel Fred; WEI, BinQing y YOUNG, Wendy B.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	*(33)* ***País***
	61/555,393	03-11-11	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-06-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *02-11-12*
No. de solicitud: ***PCT/US2012/063194***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***10-05-2013***
No. Publicación: ***WO 2013/067274 A1***



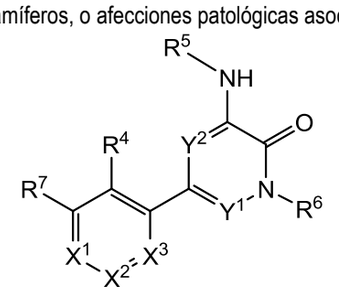
I

(54) Titulo: **COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE BTK.**

(57) Resumen:

Resumen.-

Se proporcionan compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona de Fórmula I, donde uno o dos de X^1, X^2, y X^3 son N, e incluyendo estereoisómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles para inhibir la quinasa Btk, y para tratar trastornos inmunes tales como inflamación mediada por la quinasa Btk. Se desvelan métodos de uso de los compuestos de Fórmula I para diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo*, y tratamiento de tales trastornos en células de mamíferos, o afecciones patológicas asociadas.



I

Sector: Industria farmacéutica, compuestos heterociclos derivados de compuestos de heteroaril piridona y aza-piridona y composiciones farmaceuticas que los comprenden, útiles en el tratamiento mediados por Tirosina Quinasa de Bruton (Btk) y composiciones farmaceuticas que los comprenden.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-04-14
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): GRAWFORD, James John; ORTWINE, Daniel Fred; WEI, BinQing y YOUNG, Wendy B.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/555,393	03-11-11	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-06-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *02-11-12*
No. de solicitud: ***PCT/US2012/063194***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***10-05-2013***
No. publicación: ***WO 2013/067274 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE BTK.**

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-05-14-263
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

6 de febrero de 2013 PTAS 502220677

ALEX ANDRUS
1 DNA WAY
MAIL STOP 49
SOUTHE SAN FRANCISCO, CA 94080

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO EL NUMERO DE ROLLO Y MICROFICHA REFERENCIADOS A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON LA SUCURSAL DE REGISTRO DE TRASPASOS EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE LA SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 02/05/2013

ROLLO / MICROFICHA: 029758 / 0603
NUMERO DE PAGINAS: 3

MEMORIAL: TRASPASO DE LOS INTERESES DEL CEDENTE(S) (VER DOCUMENTO PARA DETALLES).
NUMERO DE EXPEDIENTE: P4730R1 - WO

CEDENTE:
CRAWFORD, JAMES JOHN — FECHA DEL DOCUMENTO: 11/20/2012
CEDENTE:
ORTWINE, DANIEL FRED — FECHA DEL DOCUMENTO: 11/20/2012
CEDENTE:
WEI, BINQING — FECHA DEL DOCUMENTO: 11/20/2012
CEDENTE:
YOUNG, WENDY B. — FECHA DEL DOCUMENTO: 11/20/2012

CESIONARIO:
GENENTECH, INC.
1 DNA WAY
MAIL STOP 49
SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94080

NUMERO DE SOLICITUD: — FECHA DE PRESENTACIÓN:
NUMERO DE PATENTE: — FECHA DE EXPEDICIÓN:
NUMERO PCT: US2012063194
TITULO:

SUCURSAL DE REGISTRO DE TRASPASOS
DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

Expediente No. P4730R1

TRASPASO

POR CUANTO, James J. Crawford, Daniel Fred Ortwine, BinQing Wei y Wendy B. Young (cada uno un "CEDENTE"), hemos inventado una invención nueva y útil en

COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE BTK

para la cual ellos han presentado una solicitud No. Serial 13/667,133 (Expediente No. P4730R1) para Patente de Invención el 2 de noviembre de 2012 y solicitud de patente Internacional No. PCT/US2012/063194, presentada el 2 de noviembre de 2012, solicitudes que reivindican el beneficio de No. Serial 61/555,393; y

POR CUANTO, GENENTECH, INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, desea adquirir un interés en y de dicha invención, y en y de las Patentes de Invención que se obtenga por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, sépase por todos a quienes concierna;

Que por una consideración buena y valiosa el recibo de lo cual se reconoce por el presente, el suscrito CEDENTE(S) ha y por el presente vende, cede, transfiere y traspasa a GENENTECH, INC., sus sucesores y cesionarios, el derecho, título e interés completo y exclusivo, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en y de dicha invención, y en y de cualquiera y todas las solicitudes presentadas y Patentes de Invención y otorgadas y expedidas por lo tanto, o cualquier continuación, división, renovación, o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o reexamen de la misma, no únicamente para, de, y en los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, sino para, de y en todos los otros países; y ha sido y por el presente se autoriza y solicita que las agencias gubernamentales apropiadas expidan dichas Patentes de Invención a dicho GENENTECH, INC., de conformidad con este Traspaso.

El suscrito CEDENTE(S) conviene y acuerda cooperar con GENENTECH, INC., para permitir que GENENTECH, INC. disfrute hasta el límite completo el derecho, título e interés por el presente traspasado en los Estados Unidos y países extranjeros. Dicha cooperación por el suscrito CEDENTE(S) incluye la producción oportuna de los datos y documentos pertinentes, dando testimonio, ejecución de recursos, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y otra asistencia, todo hasta donde se considere necesario o deseable por parte de dicho GENENTECH, INC. (a) para perfeccionar el derecho, título e interés por el presente

traspasado; (b) para procesar cualquiera de dichas solicitudes; (c) para presentar y procesar solicitudes para reexpedición de cualquiera de dichas patentes; (d) para interferencia u otro procedimiento de prioridad que comprenda a dicha invención; y (e) para procesos legales que comprendan a dicha invención y cualquier solicitud por lo tanto y cualquier patente otorgada sobre ella, incluyendo sin limitación procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, concursos de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones judiciales; siempre y cuando, sin embargo, que el gasto incurrido por el suscrito CEDENTE(S) al proporcionar dicha cooperación sea pagado por dicho GENENTECH, INC.

Los términos y acuerdos de este traspaso entrarán en vigencia para beneficio de dicho GENENTECH, INC., sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, y será vinculante para el suscrito CEDENTE(S), sus respectivos herederos, representantes legales, y cesionarios.

El suscrito CEDENTE(S) por el presente garantiza y afirma que no han celebrado y no celebrarán ningún traspaso, contrato, o entendimiento que entre en conflicto con el presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue.

(firma: ilegible) 11 / 20 / 12
James J. Crawford Fecha
Dirección:
1 DNA Way
South San Francisco, California 94080
Ciudadanía: Reino Unido

(firma: ilegible) 11 / 20 / 12
Daniel Fred Ortwine Fecha
Dirección:
1 DNA Way
South San Francisco, California 94080
Ciudadanía: Estados Unidos

(firma: ilegible) 11 / 20 / 12
BinQing Wei Fecha
Dirección:
1 DNA Way
South San Francisco, California 94080
Ciudadanía: China

(firma: ilegible) 11 / 20 / 12
Wendy B. Young Fecha
Dirección:

1 DNA Way

South San Francisco, California 94080

Ciudadanía: Estados Unidos

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 14 de mayo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

FEBRUARY 6, 2013

PTAS

ALEX ANDRUS
1 DNA WAY
MAIL STOP 49
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080

502220677

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 02/05/2013

REEL/FRAME: 029758/0603
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: P4730R1-WO

ASSIGNOR:
CRAWFORD, JAMES JOHN — DOC DATE: 11/20/2012

ASSIGNOR:
ORTWINE, DANIEL FRED — DOC DATE: 11/20/2012

ASSIGNOR:
WEI, BINQING — DOC DATE: 11/20/2012

ASSIGNOR:
YOUNG, WENDY B — DOC DATE: 11/20/2012

ASSIGNEE:
GENENTECH, INC.
1 DNA WAY
MAIL STOP 49
SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94080

APPLICATION NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US2012063194
TITLE:

FILING DATE:
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT

WHEREAS, James John Crawford, Daniel Fred Ortwine, BinQing Wei, and Wendy B. Young (each an "ASSIGNOR"), have invented a new and useful invention in

HETEROARYL PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS

for which an application Serial No. 13/667,133 (Docket No. P4730R1) for Letters Patent has been filed by them on November 2, 2012 and International patent application no. PCT/US2012/063194, filed on November 2, 2012, which applications claim the benefit of Serial No. 61/555,393; and

WHEREAS, GENENTECH, INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, having a place of business at 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, is desirous of acquiring an interest in and to said invention, and in and to the Letters Patents to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, be it known by all whom it may concern;

That for good and valuable consideration the receipt of which is hereby acknowledged, the undersigned ASSIGNOR(S) have and do hereby sell, assign, transfer and set over unto the said GENENTECH, INC., its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in and to said invention, and in and to any and all applications filed and Letters Patents granted and issued therefor, or any continuation, division, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patents any reissue or re-examination thereof, not only for, to, and in the United States of America, its territories and possessions, but for, to and in all other countries; and it has been and is hereby authorized and requested that the appropriate government agencies issue said Letters Patents to said GENENTECH, INC., in accordance with this Assignment.

The undersigned ASSIGNOR(S) covenant and agree to cooperate with GENENTECH, INC., to enable said GENENTECH, INC. to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States and foreign countries. Such cooperation by the undersigned ASSIGNOR(S) includes prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance, all to the extent deemed necessary or desirable by said GENENTECH, INC., (a) for perfecting the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any of said applications; (c) for filing and prosecuting applications for reissuance of any of said patents; (d) for interference or other priority proceedings involving said invention; and (e) for legal proceedings involving said invention and any applications therefor and any patents granted thereon, including without limitation opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by the undersigned ASSIGNOR(S) in providing such cooperation shall be paid for by said GENENTECH, INC.

The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said GENENTECH, INC., its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon the undersigned ASSIGNOR(S), their respective heirs, legal representatives and assigns.

The undersigned ASSIGNOR(S) hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

IN WITNESS WHEREOF I/we undersign as follows;

11/20/12

James John Crawford — Date

Mailing address:
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080

Citizenship: UK

11/20/12

Daniel Fred Ortwine — Date

Mailing address:
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080

Citizenship: USA

11/20/12

BinQing Wei — Date

Mailing address:
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080

Citizenship: CHINA

11/20/12

Wendy B. Young — Date

Mailing address:
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080

Citizenship: USA

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-05-14-262
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

1 de abril de 2014 PTAS 502744709

ALEX ANDRUS
1 DNA WAY
SOUTHE SAN FRANCISCO, CA 94080

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO EL NUMERO DE ROLLO Y MICROFICHA REFERENCIADOS A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON LA SUCURSAL DE REGISTRO DE TRASPASOS EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE LA SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 03/28/2014

ROLLO / MICROFICHA: 032556 / 0361
NUMERO DE PAGINAS: 4

MEMORIAL: TRASPASO DE LOS INTERESES DEL CEDENTE(S) (VER DOCUMENTO PARA DETALLES).
NUMERO DE EXPEDIENTE: P4730R1

CEDENTE:
GENENTECH, INC.

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/26/2014

CESIONARIO:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
BASILEA, SUIZA 4070

NUMERO DE SOLICITUD: 13667133
FECHA DE PRESENTACIÓN: 11/02/2012
NUMERO DE PATENTE:
FECHA DE EXPEDICIÓN:
TITULO: COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE BTK

NUMERO DE SOLICITUD:
FECHA DE PRESENTACIÓN:
NUMERO DE PATENTE:
FECHA DE EXPEDICIÓN:
NUMERO PCT: US2012063194
TITULO:

SUCURSAL DE REGISTRO DE TRASPASOS
DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

Caso No.: 31875
Expediente No. P4730R1

TRASPASO II (Molécula Pequeña)

GENENTECH, INC. (Cedente), una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América, de conformidad con el Tratado de Administración de Patentes Ex-EE.UU. del 19 de marzo de 2010, por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
Grenzacherstrasse 123
4070 Basilea
Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud llamada
COMPUESTOS DE HETEROARIL PIRIDONA Y AZA-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE BTK
para la cual se ha presentado solicitud Internacional No. Serial PCT/2012/063194 (Expediente No. P4730R1-WO) y solicitud no provisional de los Estados Unidos No. Serial 13/667,133 (Expediente No. P4730R1-US) el 2 de noviembre de 2012 por
James John Crawford, Daniel Fred Ortwine, BinQing Wei y Wendy B. Young
y que reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. Serial 61/555,393 (Expediente No. PR4730-US) presentada el 3 de noviembre de 2011
así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud provisional No. Serial 61/555,393 como prioridad.
Respecto a la invención y a todas dichas solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, traspasos de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fueron registrados por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos el 27 de abril de 2012 y el 13 de diciembre de 2012 por
James John Crawford, Daniel Fred Ortwine, BinQing Wei y Wendy B. Young

El Cedente expresamente traspasa al Cesionario el derecho a presentar la solicitud(es) de patente correspondiente en todos los países del mundo exceptuando los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquier solicitud(es) de patente de los EE.UU. anterior traspasada por el Cedente en este Traspaso. El Cedente acuerda ejecutar cualquier traspaso y escrito adicional así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos de este Traspaso.

South San Francisco, California, 94080
Estados Unidos de América
Fecha: 26 de marzo de 2014

GENENTECH, INC.

Por: (firma: ilegible)
Jennifer L. Elliott, Ph.D.
Asesor Legal General Asociado,
Director de Patentes
Genentech, Inc.
Signatario Corporativo Autorizado

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Basilea, Suiza
Fecha: 27 de marzo de 2014

(firma: Ilegible)	(firma: Ilegible)
Antonio Natoli	Susanne Amann
Titular del poder	Mandatario

DEBE SER NOTARIZADO

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por el presente legaliza las firmas anteriores de
F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), suscritas por
Sr. Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y
Sra. Susanne Amann ciudadana alemana, residente en Heitersheim (Alemania),
ambos debidamente facultados para firmar documentos en los que se traspase propiedad de la compañía.
Conozco a los signatarios y las firmas personalmente.

Basilea (Suiza), este día 27 (veintisiete) de marzo de 2014 (dos mil catorce).

Sello Notarial (firma: ilegible)
BV 458/2014

RECONOCIMIENTO

Estado de California
Condado de San Mateo

El 26 de marzo de 2014, ante mí, Janet Tse, Notario Público, compareció personalmente Jennifer L. Elliott, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona(s) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma (ilegible) (Sello)
Firma del Notario Público

Janet Tse
Nombramiento # 1945680
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 28 de julio de 2015

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO
Nombre del Signatario: Jennifer L. Elliott
Funcionario Corporativo – Cargo(s): Asesor Legal General Asociado, Director de Patentes
El Signatario es Representante de: GENENTECH, INC.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 14 de mayo de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APRIL 1, 2014

PTAS

ALEX ANDRUS
1 DNA WAY
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080

502744709

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 03/28/2014

REEL/FRAME: 032556/0361
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: P4730R1

ASSIGNOR:
GENENTECH, INC.

DOC DATE: 03/26/2014

ASSIGNEE:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
BASEL, SWITZERLAND 4070

APPLICATION NUMBER: 13667133
PATENT NUMBER:
TITLE: HETEROARYL PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS

FILING DATE: 11/02/2012
ISSUE DATE:

APPLICATION NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US2012063194
TITLE:

FILING DATE:
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

Case No.: 31875
Attorney Docket No.: P4730R1

ASSIGNMENT II (Small Molecule)

GENENTECH, INC. (Assignor), a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at South San Francisco, California 94080, United States of America, pursuant to the 19 March 2010 Ex-US Patent Administration Agreement, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application entitled

HETEROARYL PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS

for which International application Serial No. PCT/US2012/063194 (docket no. P4730R1-WO) and United States non-provisional application Serial No. 13/667,133 (Docket No. P4730R1-US) have been filed on 2 November 2012 by

James John Crawford, Daniel Fred Ortwine, BinQing Wei and Wendy B. Young

and which claims priority to United States provisional patent application Serial No. 61/555,393 (Docket No. PR4730-US) filed on 3 November 2011

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this provisional application Serial No. 61/555,393 as priority.

In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, assignments of all right, title and interest therein, for the whole world in favor of Assignor were recorded by the United States Patent and Trademark Office on 27 April 2012 and 13 December 2012 for

James John Crawford, Daniel Fred Ortwine, BinQing Wei and Wendy B. Young

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent application(s) in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

South San Francisco, California 94080,
United States of America

Date: March 26, 2014

GENENTECH, INC. WAA

By: Jennifer L. Elliott

Jennifer L. Elliott, Ph.D.
Associate General Counsel, Director of Patent Law
Genentech, Inc.
Authorized Corporate Signatory

Basel, Switzerland

Date: March 27, 2014

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

By: Antonio Natoli / S. Amann

Antonio Natoli
Holder of procuration

Susanne Amann
Mandatory

TO BE NOTARIZED

L e g a l i z a t i o n

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the overleaf signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

both duly entitled also to sign documents wherein property of the company is alienated.

Signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 27th (twenty-seventh) day of March 2014 (two thousand and fourteen)



BV 458/2014

ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo)

On 26 March 2014 before me, Janet Tse, Notary Public
(insert name and title of the officer)

personally appeared Jennifer L. Elliott,
who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

JANET TSE
Commission # 1945680
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Jul 28, 2015

CAPACITY(IES) CLAIMED BY SIGNER

Signer's Name: Jennifer L. Elliott
Corporate Officer - Title(s): Associate General Counsel, Director of Patent Law
Signer is representing: GENENTECH, INC.